FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N° 953

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Pierre BIROUSTE

né le 28 Mai 1934 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE CLINIQUE COMPAREE
DE DEUX PROGESTATIFS DE SYNTHESE :
L'ETHINYL NOR TESTOSTERONE ET L'ETHINYL OESTRENOLONE

(A propos de 145 observations)

Président : M. LACOMME, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Pierre BIROUSTE

né le 28 Mai 1934 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE CLINIQUE COMPAREE DE DEUX PROGESTATIFS DE SYNTHESE : L'ETHINYL NOR TESTOSTERONE ET L'ETHINYL OESTRENOLONE

(A propos de 145 observations)

Président : M. LACOMME, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)		ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)		SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)		BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N.
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N.
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)	Pneumo phtisiologie Psychiatrie Psychiatrie infantile Rhumatologie	KREIS (B.) PICHOT (P.) DUCHÉ (D.) DELBARRE (F.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Physiologie	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)	Clinique ophtalmologique Clinique oto-rhino-laryngologique Clinique pédiatrique et puériculture	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.) MADURO (R.) LAPLANE (R.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique Clinique urologique Médecine légale	BARUK (H.) KUSS (R.) GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie. . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)
Secrétaires. . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur . . . . Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires. . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Aux Miens,

A mes Amis,

A mes Camarades.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538121_0008

A Monsieur le Professeur LACOMME

Professeur de Clinique Obstétricale de la

Faculté de Médecine de Paris

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A mon Maître,

Le Professeur Agrégé GRASSET
Accoucheur de l'Hôpital de la Pitié.

Il a inspiré ce travail; il nous a prodigué son enseignement durant l'année passée dans son Service.

Avec grande bienveillance il n'a cessé de nous guider et de nous encourager.

En témoignage de respectueux attachement.

A mon Maître,

Le Professeur FUNCK BRENTANO,
Professeur de Clinique Gynécologique,

Qu'il soit remercié pour la richesse de son exemple et des leçons que nous avons reçues dans son Service.

A mon Maître,

Le Docteur CULIOLI,
Accoucheur de l'Hôpital de LONGJUMEAU

qui nous a fait découvrir et aimer
l'obstétrique.

A mon Maître,

Madame le Docteur FAYOT-PETITMAIRE,
Accoucheur du Centre Hospitalier de VERSAILLES,

qui a bien voulu nous accepter dans son
Service.

A Monsieur le Docteur KLEIN

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GAUTHIER,

Chef du Laboratoire de la Maternité
de la Pitié,

qui a bien voulu m'aider et me conseiller
notamment dans l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur le Docteur ALBERRO Y ARAMBURU

A Monsieur le Docteur MENANTEAU

A Monsieur le Docteur SELVE

A Monsieur le Docteur VIARS.

- PLAN -

I - INTRODUCTION .... P. 1

II - HISTORIQUE .... P. 2

III - ETUDE CHIMIQUE .... P. 3

IV - ETUDE PHARMACOLOGIQUE .... P. 5

V - ETUDE CLINIQUE .... P. 14

1 - Utilisation pour la suppression temporaire de l'ovulation P.15

- Protocole .... P. 15
- Résultats .... P. 16
- Observations .... P. 26

2 - Utilisation clinique comme progestatif P. 47

A - malades traitées par l'éthinyl nor testostérone .... P. 48

B - malades traitées par l'éthinyl oestrenolone P.112

VI - CONCLUSION P.134

VII - BIBLIOGRAPHIE I

INTRODUCTION

Depuis la découverte de la progestérone, hormone lutéale, de nombreux produits de synthèse doués de propriétés progestatives ont été utilisés en thérapeutique. La plupart, comme les différentes hormones sexuelles, physiologiques, sont des stéroïdes à noyau cyclo-penténo-phénanthrénique; il n'est donc pas étonnant que ce noyau leur imprime à des degrés divers, outre une activité progestative, des caractères oestrogéniques ou androgéniques. Ces effets secondaires gênants limitent parfois leur utilisation.

Or, certains nor-cétostéroïdes qui possèdent une action progestative particulièrement intense, sont pratiquement dénués de ces inconvénients, parmi eux, deux sont particulièrement importants : l'éthinil-nor-testostérone et l'éthinil oestrénolone, actifs par voie orale, pratiquement dénués de toxicité, et par suite, d'une grande maniabilité.

Dans notre service, celui de notre Maître le Professeur Agrégé J. GRASSET, nous nous sommes attachés à étudier l'effet de ces 2 nor-cétostéroïdes, chez 145 malades présentant des troubles de dysfonctionnement ovarien. L'efficacité du traitement a été appréciée dans chaque cas par un bilan hormonal le plus complet possible, associant

- la courbe de la température basale et quotidienne,
- les frottis vaginaux cyto-hormonaux,
- la biopsie de l'endomètre,
- et dans certains cas, le dosage de F.S.H. urinaire.

HISTORIQUE

En 1944, Ehrenstein signala une transformation en plusieurs stades de la strophanthidine en un mélange stéréo-isométrique de 19 nor-progesterones avec une configuration "anormale" des carbones C 14 (β) et C 17 (α).

Une orientation mal déterminée des carbones C 14 ou C 17 de la progestérone supprime ses propriétés progestatives. Or le mélange de 19 nor-progestérones d'Ehrenstein essayé sur deux lapines, se révèle être particulièrement actif.

Cela fit penser que la perte du groupe méthyl en C 10 pouvait entraîner une activité biologique accrue, malgré d'autres facteurs stéréochimiques défavorables.

Cependant, aucun travail plus poussé ne fut fait dans ce domaine, jusqu'à ce que Birch développe une méthode de synthèse facile de ces 19 nor-cétostéroïdes à partir de précurseurs phénoliques.

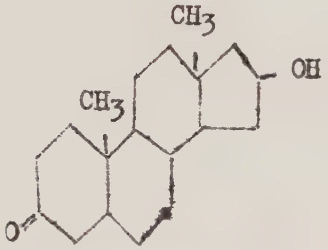
C'est ainsi que fut étudiée par divers chercheurs américains, Djerassi, Hertz, Chang, Colton, Drill notamment, une série de norstéroïdes à activité progestative, parmi lesquels nous avons été amenés à employer

le 19 nor 17 Ethinyl Testotérone,

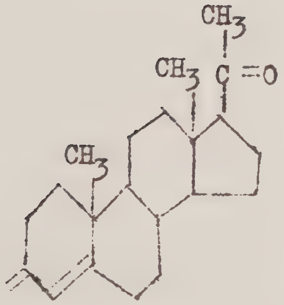
et le 17 Ethinyl oestrénolone.

ETUDE CHIMIQUE

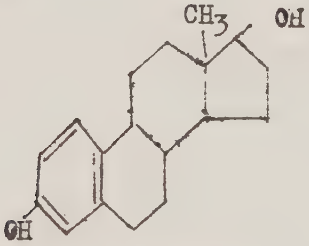
Les 19 nor stéroïdes se distinguent par l'absence du groupement méthyl qui, dans la formule de la testostérone, contient l'atome C_{19}



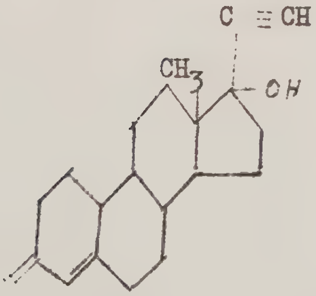
Testostérone



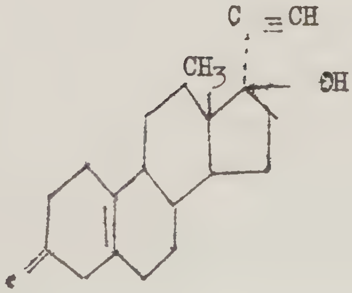
Progestérone



17 β Oestradiol



17 α Ethinyl 19 Nor Testostérone



17 α Ethinyl 5 – 10 Oestrène
17 ol 3 One

Outre les similitudes de structure générale de ces corps qui sont bien connues et peuvent expliquer la difficulté du classement en androgène, oestrogène ou progestatif de certains stéroïdes à actions multiples, certaines remarques peuvent être faites:

- La 17 éthinyl 19 nor testostérone conserve la double liaison 4-5 de la testotérone.

- La 17 éthinyl oestronolone diffère de la précédente par la transposition de la double liaison 4-5 en 5-10, ce qui l'apparente à la formule de l'oestradiol. Ce caractère serait responsable de sa faible activité oestrogène.

Rappelons à ce propos que les dragées d'éthinyl oestrénolone que nous avons utilisées contiennent 0,15 mg de 3 méthyl éther d'éthinyl oestradiol pour 10 mg.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

De nombreux auteurs, essentiellement américains, ont étudié l'activité chez l'animal du 17 Ethinyl-oestrenolone et de l'Ethinyl-nortestostérone, et plus particulièrement leurs actions progestative,
oestrogénique,
hypophysaire,
et sur la reproduction.

I - L'ACTION PROGESTATIVE a été déterminée selon les méthodes habituelles d'expérimentation : test de Clauberg, maintien de l'implantation ovulaire, test du dédicuome du rat.

A - LE TEST DE CLAUBERG ou test de formation de la dentelle utérine chez la lapine impubère, préparée par les oestrogènes, a été appliqué à l'étude de ces deux médicaments par de nombreux chercheurs:
Pincus, Chang et Coll. utilisèrent des lapines de 1 kg, préparées par l'administration quotidienne de 5 γ d'oestradiol pendant six jours. Ensuite, ils leur injectèrent parallèlement cinq jours de suite Ethinyl-nortestostérone, Ethinyl-oestronolone, ou progestérone (prise comme référence), associés à ½ γ d'oestradiol/

La réponse progestative de la muqueuse fut évaluée selon l'échelle de Mac Phail. Ils constatèrent que :

- le 17 Ethinyl-nortestostérone est dix fois plus actif que la progestérone et que le 17 Ethinyl-oestrénolone per os a une activité plus réduite, la moitié de celle de la progestérone.

Herts et Coll. dans une expérimentation analogue aboutissent à des résultats si-

milaires.

- Le 17 Ethinyl-nortestostérone est cinq fois plus actif que la pregneninolone.

Saunders et Drill étudiant l'Ethinyl-oestrénolone obtinrent :

- un test positif avec 0,1 mg de progestérone sous-cutané pendant cinq jours;
- un test négatif avec 1 mg d'Ethinyl-oestrénolone sous-cutané pendant cinq jours,

et un test très positif avec 1 mg d'Ethinyl-oestrénolone per-os pendant cinq jours.

L'activité est donc particulièrement nette par voie orale.
Il semble que, dans cette expérimentation, le degré de réponse ait été proportionnel à la dose administrée.

B - LE MAINTIEN DE L'IMPLANTATION, après castration de lapines gravides, fut recherché à différents dosages. Là encore, la progestérone servit de critère.

La progestérone maintient l'implantation à des doses de 1 à 1,5 mg.
L'Ethinyl-nortestostérone semble plus efficace que la progestérone. Néanmoins, nous n'atteignons pas les 93 % d'implantations de la grossesse naturelle.

D'autre part, Pincus a remarqué qu'à des doses de 0,25 mg par jour, ce stéroïde maintient l'implantation; mais à des doses supérieures à 10 mg, les résultats sont beaucoup moins bons.

Aucune explication n'est donnée de ce phénomène, sinon que le produit peut combiner dans la même molécule des potentialités progestatives et anti-progestatives.

Pincus estime que l'Ethinyl-oestrénolone n'a pas l'efficacité de la progestérone, et n'est pas capable de maintenir l'implantation à la dose de 2 mg par jour, chez la lapine.

Saunders pense que chez certaines espèces, le caractère oestrogène de l'Ethinyl-oestrénolone interfère avec son aptitude à maintenir la grossesse.

C - L'optention d'un DECIDUOME CHEZ LA RATE est également une propriété classique des progestatifs, dans certaines conditions expérimentales. Pincus, par stimulation électrique du col de rattes en oestrus, déclenche une "pseudo-grossesse".

Cinq jours plus tard, chaque animal est castré, et la corne droite traumatisée. L'Ethinyl-oestrénolone ou l'Ethinyl-nortestostérone, sont alors administrés, et les animaux sacrifiés trois jours après.

Les deux cornes sont pesées séparément.

La réaction du déciduome est évaluée par l'accroissement de poids de la corne traumatisée, par rapport à l'autre.

Comparées à la progestérone, l'Ethinyl-oestrénolone comme l'Ethinyl-nortestostérone sont inefficaces.

Madjerek, cependant, provoque inconstamment (4 fois sur 7) un déciduome avec l'Ethinyl-oestrénolone.

II - L'ACTIVITE OESTROGENIQUE fut évaluée d'autre part au niveau de l'utérus et de la muqueuse vaginale qui sont considérés comme les récepteurs les plus sensibles.

Rappelons que les comprimés d'Ethinyl-oestrénolone que nous avons utilisés en clinique comportent une certaine quantité d'oestrogènes associés.

A - Le TEST DE CROISSANCE DE L'UTERUS de souris impubères, montre que l'activité de l'Ethinyl-oestrénolone est :

- 400 fois plus grande que celle de la progestérone,
- 80 fois plus petite que celle de l'oestrone.

Edgren (1957) a démontré que per os, l'activité oestrogénique est trois fois moins forte que par voie sous-cutanée.

L'Ethinyl nortestostérone a un pouvoir utérotrophique supérieur à celui de la progestérone, mais considérablement inférieur à celui de l'Ethinyl-oestrénolone.

B - Le TEST DE KERATINISATION du vagin de la ratte castrée montre que l'activité de l'Ethinyl-oestrénolone est vingt fois inférieure à celle de l'oestrone.

III - LE RETENTISSEMENT HYPOPHYSAIRE a été recherché en étudiant les effets de l'administration de ces produits à des animaux castrés et impubères unis en parabiose, à des animaux hypophysectomisés, et sur les gonades et l'hypophyse d'animaux intacts.

A - L'expérimentation SUR LES RATS EN PARABIOSE a été effectuée notamment par Jeanne Epstein, Kuppermann et Cutler (1958).

Des rats sont couplés en parabiose; l'un est un mâle castré, l'autre une femelle impubère.

- Normalement,

  . le rat mâle ne présente aucune modification de ses organes génitaux annexes (prostate, vésicules séminales) ni d'augmentation du poids du releveur de l'anus.

  . La femelle subissant les effets de l'hyper-sécrétion hypophysaire du rat mâle,castré, manifestera une importante activité ovarienne.

- Une substance douée d'effets anti-gonadotrophiques, agissant sur le mâle, entraînera une décroissance, ou une absence d'hypertrophie, des ovaires de la femelle. Une substance douée d'effets androgéniques, entraînera une augmentation de poids de la prostate et des vésicules séminales.

Une substance douée d'effets anabolisants entraînera une augmentation de poids du releveur de l'anus.

- Ainsi pourront être étudiées les actions hypophysaires anti-gonadotrophiques, androgéniques et anabolisantes, d'un médicament injecté au rat mâle.

J.Epstein obtitn les résultats suivants :

  . L'Ethinyl-oestrénolone inhibe totalement les effets sur la femelle de l'hyper-sécrétion hypophysaire du mâle (sécrétion de F.S.H.). Cette action est considérablement supérieure à celle de la progestérone ou du caproate d'hydroxyprogestérone.

L'expérimentation a été faite avec un produit contenant moins de 1 pour 1000 d'oestrogènes; on ne peut donc attribuer cette action remarquable sur l'hypophyse à une contamination par les oestrogènes.

- Il n'y a aucune action sur le poids de la prostate ou des vésicules séminales. Donc, aucune action androgénique.

- Il n'y a pas d'augmentation de poids du releveur de l'anus, donc pas d'action anabolisante.

– • L'Ethinyl nor testostérone possède également une action freinatrice considérable sur les gonadotrophines hypophysaires.

- Le poids du releveur de l'anus augmente peu (action anabolisante faible).

- L'action sur la prostate est minime, moindre que celle de la progestérone (peu d'action androgénique).

B – LE TEST DE REDUCTION DU POIDS DES TESTICULES OU DES OVAIRES CHEZ LES RATS, a permis d'étudier l'activité hypophysaire de l'Ethinyl-oestrénolone.

Ces animaux en ont reçu 0,5 mg par jour pendant trente jours.

- Chez les mâles, il s'en suivit l'arrêt de la croissance pondérale sous traitement, l'atrophie des testicules, des vésicules séminales, de la prostate. Fait intéressant, un mois après traitement, toutes ces modifications ont disparu.

- Chez les femelles, une atrophie considérable des ovaires, tandis que le poids utérin se maintient.
  Moins d'un mois après l'arrêt du traitement, le poids ovarien est de nouveau normal.

C – L'HYPOPHYSE DES ANIMAUX TRAITES fut examinée.
Saunders et Drill ont injecté 1 mg d'Ethinyl-oestrénolone pendant cinq jours à des rats mâles adultes.

Les animaux sont alors sacrifiés, les hypophyses prélevées et injectées, après

homogénéisation, à des rattes impubères (6 injections en 3 jours).

Le poids des ovaires de ces rattes est inférieur à ce qu'il devient après injection de broyats d'hypophyses normales.

Le contenu en F.S.H. de l'hypophyse après traitement est donc diminué.

D - L'EXPERIMENTATION SUR L'ANIMAL HYPOPHYSECTOMISE permit de contrôler que cette activité anti-gonadotrophique s'effectue bien au niveau de l'hypophyse.

- Les mêmes auteurs ont étudié l'effet d'injections à des rattes hypophysectomisées de 0,2 mg d'Ethinyl-oestrénolone,
  de 10 unités de gonadotrophine sérique,
  des deux substances associées.

- Les résultats ont montré que le 17 Ethinyl-oestrénolone ne modifie pas le poids des ovaires, et augmente celui de l'utérus.

  La gonadotrophine isolée augmente considérablement le poids des ovaires, ainsi que celui de l'utérus.
  L'association du médicament et de la gonadotrophine amène la même augmentation du poids des ovaires, et une augmentation accrue du poids de l'utérus.

- On peut en déduire que l'Ethinyl-oestrénolone a une action gonadotrope nulle, une action trophique sur l'utérus, aucune action sur les gonadotrophines exogènes, ce qui s'oppose à son action inhibitrice de la sécrétion hypophysaire.

IV - UNE ACTION SUR LE RESTE DE L'ORGANISME et notamment sur les autres glandes endocrines dépendant de l'hypophyse a été recherchée pour chacun des deux produits. Elle paraît nulle.

V - LA REPRODUCTION subit à différents stades l'influence de ces stéroïdes.

A - LE DECLENCHEMENT DE L'OVULATION a été étudié chez divers animaux traités.

- chez la lapine 0,1 mg d'Ethinyl-oestrénolone sous cutané 24 heures avant le coït, inhibe l'ovulation (Pincus 1956);
- de même chez la ratte, l'ovulation est supprimée. Il n'y a pas de corps jaune. La même activité se retrouve avec les deux produits.

B - L'ACTION SUR LA REPRODUCTION, après arrêt du traitement, a été également étudiée.

- Dans un premier temps, on injecte à dix rattes, pendant 35 jours, 0,5 mg par kilog sous-cutané d'Ethinyl-oestrénolone. Aucune grossesse n'apparaît. 27 à 41 jours après arrêt du traitement, toutes les rattes sont gravides.

- Dans une deuxième expérimentation, des rats mâles et femelles, traités sont couplés à des animaux non traités.
  Les dix femelles traitées ont des rapports féoondants six à sept jours après arrêt du traitement.
  Les dix mâles traités ont des rapports féoondants 28 à 43 jours après arrêt du traitement.

C - LES MODIFICATIONS DE L'ORGANOGENESE ont suscité de nombreux travaux. Leurs résultats témoignent dans l'ensemble de ce que les animaux recevant de fortes doses de l'un ou l'autre des deux produits, ont un certain pourcentage de foetus présentant des signes de pseudo hermaphrodisme.

May et Scheid ont donné à des rattes entre le 16ème et le 18ème jour de la gravidité, 1,5 mg d'Ethinyl-nortestostérone par jour.

L'expérimentation faite sur 45 rattes, qui ont donné 45 foetus féminins et 53 foetus masculins, a permis de constater que sur les 45 foetus féminins, 38 présentaient des signes de virilisation (absence de vagin 38 fois, persistance des canaux de Wolff 37 fois, formation de vésicules séminales 13 fois, bourgeons prostatiques 18 fois).

Marois a trouvé chez la ratte une féminisation de foetus mâles avec l'Ethinyl-nortestostérone.

VI - TOXICITE

A - Le Professeur Boissier a étudié la norethindrone.

Les essais physiologiques ont montré que le produit est pratiquement dépourvu de toxicité aiguë sur la souris blanche et la lapin.

L'étude de la toxicité chronique, chez le rat et le lapin, a montré que la croissance est rigoureusement conservée, que la formule hématologique n'est pas modifiée. Aucun effet toxique microscopique n'est observé.

B - Drill et Sainders, étudiant le norethynodrol sur le rat albinos, ont montré de même l'absence de toxicité.

L'étude de la toxicité chronique, chez le chien et le rat, s'est également révélée nulle.

EN CONCLUSION

A - L'étude de l'activité progestative a été faite selon deux types de tests:

- la prolifération endométriale, et l'apparition de la dentelle utérine chez la lapine, est obtenue par les deux produits considérés, avec une activité plus grande à doses égales pour l'Ethinyl-nortestostérone. La réaction déciduale n'a, par contre, pu être obtenue; ce fait contraste avec l'efficacité de la progestérone.
- L'action progestative vraie ou capacité de maintenir la gestation, ne peut être mise en évidence chez la femme ou les espèces animales dont le corps jaune n'est pas indispensable.
  La lapine constitue l'animal de choix, quoique comme le remarque JOST, " sa sensibilité particulière aux oestrogènes puisse soulever des problèmes pour les substances à fonctions multiples". C'est en particulier le cas de l'Ethinyl-oestrénolone qui possède un assez grand pouvoir oestrogène.
  Par contre, l'Ethinyl nortestostérone maintient la grossesse plus efficacement encore que la progestérone.

Un certain nombre de cas de virilisation foetale après traitement de la mère gravide fut constqté. Or, Jost pense à juste titre "qu'une substance ne mérite vraiment le nom de substance progestative que si elle assure le développement de petits normaux".

Il semble, d'après les observations publiées (Wilkins) que l'éventualité d'une virilisation soit notablement plus rare avec l'Ethinyl-oestrénolone qu'avec l'Ethinyl-nortestostérone.

B - En outre, les deux médicaments ont été capables de diminuer efficacement l'excrétion hypophysaire de gonadotrophines.

C - Ils ne possèdent pratiquement aucune action androgénique ni anabolisante.

D - L'Ethinyl-oestrénolone a une légère activité oestrogénique que ne possède pas l'Ethinyl nortestostérone.

E - Leur toxicité peut être considérée comme nulle, en dehors de leurs propriétés hormonales.

ETUDE CLINIQUE

L'étude expérimentale permet déjà de concevoir que ces stéroïdes peuvent, en clinique, être d'une grande utilité thérapeutique.

En effet, ils possèdent une activité progestative qui peut être utilisée en seconde phase du cycle ovarien, jouant le rôle qui est physiologiquement assumé par le corps jaune.

En outre, administrés pendant toute la durée du cycle, ils possèdent la propriété de supprimer l'ovulation.

Nous avons donc été amenés à utiliser ces médicaments selon deux optiques entièrement étrangères et deux modes d'administration différents.

En effet, les premiers gynécologues américains qui ont utilisé en clinique les 19 norstéroïdes ont remarqué que la prescription de ces médicaments, dès la fin des règles et pendant toute la durée du cycle, entraînait une inhibition efficace de l'ovulation; tout au contraire, lorsqu'ils étaient administrés dans la deuxième phase, post-ovulatoire du cycle ovarien, ils se comportaient essentiellement comme des progestatifs.

Nous allons étudier successivement les observations des malades que nous avons traités selon l'une ou l'autre de ces modalités thérapeutiques.

- ETUDE DE L'ACTION DE L'ETHINYL NOR-TESTOSTERONE ET DE L'ETHINYL OESTRENOLONE ADMINISTRES DU 4ème AU 24ème JOUR DU CYCLE -

Nous avons pu étudier l'action de l'Ethinyl-oestrénolone et de l'Ethinyl nor-testostérone administrés à un groupe de 38 femmes en période d'activité génitale. Il s'agissait dans l'ensemble de femmes qui souffraient de troubles psychiques tels qu'elles avaient dû être internées, et chez lesquelles il était interessant de supprimer l'influence des hormones ovariennes, notamment lors de la période ovulatoire.

L'âge de ces femmes oscillait entre 20 et 36 ans. Elles ne présentaient aucun autre trouble organique.

Avant de commencer le traitement, nous avons exploré la fonction ovarienne de ces malades en nous référant à trois critères :

- la courbe thermique basale, la température étant prise le matin, avant le lever, en milieu hospitalier, sous le contrôle des infirmières;
- un cycle de frottis vaginaux; nous avons nous-mêmes prélevé un frottis vaginal tous les trois jours, pendant toute la durée du cycle. Le prélèvement a été effectué à l'aide d'un spéculum, avec un abaisse-langue, ou, chez les vierges notamment, avec un écouvillon, au niveau du cul de sac latéral.
- Une biopsie de l'endomètre pratiquée à la sonde de Novack, le 24ème jour du cycle. Etant donné le psychisme particulier de nos malades, la biopsie de l'endomètre n'a pû être pratiquée à un certain nombre d'entre elles, trop impressionnables.

Ainsi, nous avons pu classer nos malades en deux groupes, selon que ces examens révélaient un aspect ovulatoire ou non.

Nous avons alors soumis les malades qui avaient des cycles ovulatoires normaux à l'administration quotidienne, per os, soit de 10 mg de Norethinodrel, soit de 10 mg de Norethindrone, du 4ème au 24 ème jour du cycle.

Les investigations mises en oeuvre au cours du cycle d'observation étaient poursuivies selon le même protocole.

Nous avons également pratiqué le même traitement sur le groupe de femmes qui avaient un cycle anovulatoire, afin d'étudier chez elles l'influence de ces deux médicaments.

RESULTATS

Dans ce groupe de 38 observations de femmes en période d'activité génitale et sans troubles de règles importants, 45 % des cycles ovariens étaient ovulatoires, 55 % des cycles ne l'étaient pas.

Les critères d'ovulation que nous avons retenu sont les tests indirects habituels :

- le décalage de la courbe thermique dans la 2ème phase du cycle;
- l'existence sur la série de frottis vaginaux d'un pic net des indices caryopicnotiques et eosinophiliques, avec une lame dite ovulatoire;
- l'aspect folliculolutéinique de l'endomètre.

Les femmes ménoposées ou aménorrhéiques que l'on rencontre fréquemment chez ces malades hospitalisées depuis longtemps, et soumises à des traitements neuroleptiques prolongés avaient été éliminées, le traitement n'ayant pas d'intérêt pour elles.

A - Nous groupons d'abord les observations des malades à qui fut prescrit le 17 Ethinyl-oestronolone.

a - 8 malades avaient un cycle ovulatoire normal.

Des règles sont dans l'ensemble survenues dans les cinq à six jours suivant l'arrêt du traitement; les cycles ont ainsi eu une durée normale. Dans un cas, les règles n'ont été signalées qu'au 58ème jour, soit 34 jours après l'arrêt du traitement.

Ces règles furent d'abondance normale, et ne s'accompagnèrent ni de phénomènes douloureux, ni de caillots notables.

La courbe thermique basale n'a dans l'ensemble pas subi de nette ascension lors de l'administration du produit.

Les frottis vaginaux ont montré un abaissement très net des indices picnotiques et acidophiliques, qui dans la plupart des cas, n'ont jamais dépassé 35 %. Aucune évolution cyclique n'a pu être mise en évidence.

Aucun aspect dit ovulatoire n'a été observé, ni même correspondant à une stimulation oestrogénique forte.

Cet aspect des frottis contrastait avec les évolutions cycliques des cycles précédents.

Nous n'avons pas non plus constaté d'aspects correspondant aux frottis dits androgéniques, tels que Pundel les décrit.

Les 4 biopsies de l'endomètre que nous avons examinées ont montré, sur toutes les lames, des tubes glandulaires arrondis, de petites tailles, formés de petites cellules à noyaux basaux. Il n'y avait pas d'épines conjonctives, pas de glycogène.

Dans trois cas, le chorion était dense, riche en cellules de taille relativement grande, rondes, serrées, à cytoplasme clair, à noyaux arrondis ou ovalaires. Dans un cas, le chorion, pauvre en cellules, était le siège d'une intense infiltration oedémateuse.

L'ensemble réalisait un aspect de stade folliculinique débutant, coïncidant macroscopiquement avec une atrophie de l'endomètre.

Dans trois cas sur huit, des métrorragies sont survenues au cours de la prise du médicament. Minimes, elles n'ont duré que de 1 à 3 jours, et ont cédé spontanément. Leur date d'apparition fut le 15ème, 17ème et 19ème jours, soit dans la période suivant immédiatement la date prévue de l'ovulation.

b - Parmi les femmes qui avaient des cycles anovulatoires, 10 reçurent le traitement selon le même protocole.

Toutes manifestaient une action oestogénique isolée et prolongée.

Avec le traitement, les cycles ont eu une durée normale, la métrorragie de privation succédant immédiatement à l'arrêt de la thérapeutique.

La température basale s'est nettement élevée pendant la prise du médicament

dans la moitié des cas.

Les frottis cyto-hormonaux ont, dans neuf cas sur 10, été identiques à ceux du premier groupe de malades.

Dans un cas, l'indice éosinophilique s'est élevé jusqu'à 67 %, mais il s'agissait probablement d'un artefact, car cette élévation fut isolée parmi les autres éléments du frottis.

Les trois biopsies de l'endomètre pratiquées ont gardé un aspect analogue à celui qu'elles présentaient lors du cycle d'observation. Les tubes paraissaient cependant plus petits. Dans un cas le chorion était nettement oedématié.

Dans deux cas, des métrorragies intercurrentes furent notées, le 13ème jour et le 15ème jour.

B - Nous groupons enfin les observations des 24 malades qui ont été traitées par l'Ethinyl nor testostérone.

a - Les 10 femmes qui avaient des cycles ovariens normaux, ovulatoires, ont également présenté des modifications importantes sous l'influence de ce traitement; dans la moitié des cas le cycle est notablement allongé et dure alors de 48 à 57 jours, soit de 24 à 33 jours après arrêt du traitement.

La courbe thermique montre une élévation pendant la prise du médicament, 8 fois sur 10.

A l'examen des frottis vaginaux, les indices éosinophiliques et caryopicnotiques sont bas dans tous les cas.

L'endomètre, prélevé chez 8 malades, rappelle dans 5 cas le stade folliculinique débutant avec raréfaction considérable des tubes glandulaires, petits, arrondis ou ovalaires. Les cellules en sont petites, à noyaux basaux. Nous n'avons pas mis en évidence de glycogène. Cependant le chorion est très dense, riche en cellules.

Dans les trois autres cas, les tubes ont le même aspect, mais le chorion est oedémateux. Dans aucun cas n'est survenu de métrorragie intercurrente.

b - 14 malades qui ne manifestaient pas de signes de lutéinisation, reçurent néanmoins la même thérapeutique.

Une action folliculinique isolée et prolongée dominait leur bilan biologique. Lorsque le traitement leur est donné, le cycle ovarien, dans l'ensemble normal, subit néanmoins dans 8 cas un allongement notable : les règles ne sont signalées qu'entre 24 et 32 jours après l'arrêt du traitement.

La température basale s'élève pendant toute la durée du traitement dans 12 observations sur 14.

Les frottis vaginaux cyto-hormonaux resselblent à ceux du groupe précédent; ainsi les indices caryopicnotiques et éosinophiliques n'atteignent 40 % que dans un cas.

Les 7 biopsies d'endomètre que nous avons pratiquées ne montrent que peu de modifications par rapport au cycle précédent. Toutes rappellent l'endomètre du début de la phase folliculinique, avec un chorion dense, richement cellulaire. Une seule métrorragie, minime, est notée, le 8ème jour.

Enfin, aucune de nos malades ne s'est plainte d'incidents d'intolérance, ni généraux, ni digestifs.

Sous l'influence de ce traitement, les cycles qui présentaient un aspect ovulatoire sont profondément modifiés. En effet :

LA TEMPERATURE BASALE s'élève presque constamment de quelques dixièmes de degrés dès la prise de l'Ethinyl nor testostérone et pendant toute la durée de son administration.

Nous retrouvons là les constatations de tous les auteurs.

Mais, avec l'Ethinyl oestrénolone nous n'avons pas observé la même constance dans l'élévation de la courbe thermique, contrairement aux observations des auteurs américains, notamment Epstein, Kuppermann et Coll., Pincus, Rock, Garcia.

Enfin, dans aucun cas nous n'avons observé de courbe diphasique évoquant une ovulation.

L'EXAMEN DES FROTTIS VAGINAUX ne nous a pas montré de différence entre les lames des malades traitées avec l'Ethinyl oestrénolone et l'Ethinyl nor testostérone. Les cellules sont essentiellement de type intermédiaire, franchement basophiles, bien colorées. Les index picnotiques et acidophiliques sont bas, il n'y a pas d'évolution cyclique au cours du traitement. Nous n'avons pas trouvé de frottis de type androgénique tel que les défini Pundel.

Nous retrouvons là les constatations de tous les auteurs.

Ainsi Rock, et Coll. ont étudié l'action de l'Ethinyl oestrénolone chez des femmes dont les frottis correspondaient antérieurement à un cycle ovulatoire dans la proportion de 97 %.

Les résultats furent les suivants :

Dans 4 % des cas, la cytologie évoque l'ovulation.

Dans 15 % des cas, les index éosinophiliques et caryopicnotiques subissent un accroissement douteux.

Dans 81 % des cas les index éosinophiliques et picnotiques restent bas dans l'ensemble.

Avec l' Ethinyl nor testostérone, Pincus (1956) obtient 75 % de frottis sans évolution cyclique des index qui restent bas.

25 % de frottis douteux, mais sans l'aspect rappelant le pic ovulatoire.

LES BIOPSIES DE L'ENDOMETRE ont un aspect histologique identique avec l'un ou l'autre des deux médicaments. Les glandes sont au repos évoquant une action folliculinique modérée, avec un chorion tantôt oédématié, tantôt plus dense, riche en cellules, rappelant l'aspect décidual.

Nos biopsies ayant été pratiquqes le 22ème jour du cycle, nous retrouvons les aspects décrits par les auteurs étrangers.

Ainsi Pincus, Rock, Garcia : "Après quelques jours de traitement (4 à 7) quelques endomètres ont évoqué le stade ovulatoire. Pendant quelques jours les glandes ont un aspect secrétoire. Ensuite il se produit une régression. Ainsi, aucune sécrétion n'a été retrouvée dans la lumière des tubes, les glandes n'augmentent pas de volume; elles restent arrondies; elles n'atteignent pas l'aspect du 21ème jour du cycle. Puis secondairement, la lumière se rétrécit, les cellules sont plus petites, s'aplatissent; les tubes prennent une physionomie analogue à celle observée au début de la phase oestrogénique.

Le stoma réagit d'une façon différente.

Dès les premiers jours de la médication, le chorion est nettement oédématié; cet oedème persiste, puis diminue progressivement à partir du 21ème jour du traitement. Les cellules du chorion, dès la 2ème semaine, augmentent de taille et prennent un aspect pré-décidual; après 11 jours de traitement, c'est celui du stroma au 26ème jour d'un cycle normal.

Après 17 jours de traitement, celui du stroma au début de la gestation."

Ces auteurs ont également observé, avec l'Ethinyl nor testostérone, la même stimulation du stroma, qui atteint bientôt un aspect de type décidual, associé à une récession glandulaire.

CLINIQUEMENT, dans la plupart des cas, une métrorragie a suivi l'arrêt du traitement, dans un délai de 4 jours environ. Dans tous les cas, ces règles ont été d'abondance et de durée normales, ne présentaient pas de caillots notables;

aucune femme ne s'est plainte de douleurs pendant, ou avant, ces métrorragies.

Cependant, des cycles allongés ont été notés, avec une fréquence variable selon le produit utilisé,

- une fois sur 18 avec l'Ethinyl oestrénolone,
- 13 fois sur 24 avec l'Ethinyl nor testostérone.

Les autres auteurs ne semblent pas avoir observé une telle fréquence de retard de règles, après l'arrêt de l'Ethinyl nor testostérone.

Un fait mérite d'être noté : les retards de règles, après l'arrêt du traitement, n'ont jamais été de quelques jours seulement, mais toujours compris entre 24 et 32 jours.

L'existence de métrorragies inopinées en cours de traitement a parfois été observée.

Ces métrorragies se sont produites:

- 5 fois avec l'Ethinyl oestrénolone sur 18 malades,
- 1 fois sur 24 avec l'Ethinyl nor testostérone.

Elles ont toujours été d'abondance minime et de durée courte. Nous n'avons jamais été obligés de modifier le traitement, bien que les auteurs américains, qui les ont également observées, aient pu les supprimer immédiatement en augmentant les doses.

Dans le cas de l'Ethinyl oestrénolone, les premiers traitements, prescrits à la dose de 20 mg par jour, s'accompagnaient rarement de ces métrorragies. Par contre, leur pourcentage s'est augmenté avec la décroissance des doses.

Rock, Pincus et Garcia oht repris l'expérimentation (1958), en utilisant d'une part de l'Ethinyl oestrénolone purifiée et d'autre part, une préparation contenant 1 à 3 % de 3 méthyl éther éthinyl oestradiol, telle que le norethinodrel que nous avons utilisé.

Ils constatèrent, sur 195 cycles, que des doses de 10 mg du second produit amenaient des résultats identiques à ceux de 20 mg d'Ethinyl oestrénolone purifiée.

La contamination oestrogénique réduirait ainsi considérablement le pourcentage de métrorragies intercurrentes.

Un fait intéressant mérite d'être noté : 5 fois sur 6, ces métrorragies eurent lieu entre le 13ème et 18ème jours du cycle. Il n'y eut jamais de métrorragies dans les derniers jours du traitement.

On peut donc dire que, dans tous les cas, l'un comme l'autre de ces deux médicaments ont suspendu les règles jusqu'à l'arrêt de leur administration, même chez les femmes ayant spontanément un cycle court.

Greenblatt qui a prescrit des traitements longs de plusieurs semaines a obtenu ce délai dans l'apparition des règles dans 97 % des cas. Il considère que cette action est un bon test d'activité pour un progestatif. En effet dit-il, un composé progestatif est vraiment actif "lorsqu'il maintient la gestation de l'animal auquel on a ôté le corps jaune. Or, on sait que l'ablation du corps jaune, a quelques périodes que ce soit après l'ovulation, entraîne chez la femme un saignement en moins de 48 heures : la menstruation elle même serait le résultat de la disparition du maintient de l'endomètre par les hormones, lors de la régression rapide du corps jaune. Si donc un produit est un bon progestatif, il doit, étant administré à partir du 21ème jour d'un cycle ovulatoire, pendant 3 semaines au plus, suspendre les règles jusqu'à l'arrêt du traitement."

Ni avec l'Ethinyl oestrénolone, ni avec l'Ethinyl nor testostérone, nous n'avons observé d'incidents d'intolérance.

Aucune des malades ne s'est plainte de troubles des règles dans les mois qui ont suivi l'arrêt de leur traitement.

Pincus qui a étudié les cycles suivant l'arrêt du traitement a observé dans certains cas :

- Avec l'Ethinyl nor testostérone un allongement des premiers et même deuxième cycles post-thérapeutique, lié peut être à un retard de l'ovulation.
- Avec l'Ethinyl oestrénolone, un allongement du cycle suivant l'arrêt du traitement.

Dans tous les cas, dès le 3ème cycle post thérapeutique les cycles sont redevenus normaux.

Le pourcentage de fécondabilité semble même augmenter après ce traitement: ce qui a été interprété comme un phénomène de relance hypophysaire et qui a amené à utiliser ces progestatifs dans le traitement de certaines stérilités liées

à un défaut d'ovulation.

o

o o

Comme nous l'avons dit, nous avons également administré dans les mêmes conditions, les deux médicaments aux femmes qui spontanément n'avaient pas d'ovulation.

Il faut noter que dans ce groupe, aucune femme ne présentait d'état hyperoestrogénique; elles avaient une imprégnation folliculinique soit basse soit moyenne. Les frottis vaginaux n'ont, chez ces femmes pas montré d'évolution cyclique; les indices picnotiques, et éosinophiliques sont restés bas.

Aucune lame ovulatoire n'a été observée.

Les biopsies de l'endomètre n'ont à vrai dire montré que peu de modifications par rapport à l'état antérieur, sinon un chorion plus dense, plus richement cellulaire, et des tubes parfois de plus petites tailles et moins nombreux.

Aucun endomètre n'a été trouvé en état folliculo-lutéinique.

La température basale a présenté les mêmes modifications que celles du groupe précédent et qui tiennent sans doute aux propriétés hyper thermisantes de ces stéroïdes. Mais nous n'avons en aucun cas observé de courbes diphasiques évoquant une ovulation.

EN CONCLUSION,

1 - Nous avons vu disparaître les critères d'ovulation chez les femmes ayant eu auparavant un cycle ovulatoire.

Ce fait confirme les résultats obtenus par les autres auteurs. La négativité de tous ces tests indirects d'ovulation trouve une confirmation dans les travaux statistiques de Pincus et coll. :

Dans une expérimentation de même mode que la nôtre, mais pratiquée chez des femmes mariées de Portorico, qui suivirent consciencieusement leur traitement, Pincus n'observa aucune grossesse au cours de 1279 cycles, ce qui ne saurait statistiquement parlant, être un hasard.

2 - Nous pouvons donc considérer que les deux médicaments se sont comportés comme d'excellents inhibiteurs de l'ovulation lorsqu'ils sont prescrits à raison de 10 mg par jour, du 4ème au 24ème jour du cycle.

Nous rejoignons là les conclusions du symposium de 1957 sur les 19 nor stéroïdes à activité progestative.

Cependant, la stricte observation de la prescription conditionne cette efficacité : Pinctus note un certain nombre de grossesses chez les femmes qui avaient oublié quelques dragées; de même une malade qui n'avait, par erreur, débuté son traitement que le 7ème jour a eu un cycle ovulatoire.

3 - Cette inhibition ovulatoire semble réversible : ainsi que l'ont noté les auteurs américains, les cycles qui ont suivi l'arrêt du traitement ont été normaux.

4 - Nous n'avons observé aucun accident d'intolérance aux médicaments. Nous avons cependant parfois noté au cours du cycle :

- des métrorragies minimes, surtout avec le norethinodrel
- un allongement du cycle surtout avec le norethindrone.

OBSERVATIONS

1 - Etude de l'action inhibitrice du norethindrone sur l'ovulation.
(Administration du 4ème au 24ème jours au cours de cycles normaux).

Mlle FUGE..., 24 ans

Les cycles sont habituellement de 27 jours; les règles durent 5 ou 6 jours.
Examen gynécologique normal. Vierge.
Courbe thermique biphasique, le 15ème jour.
Frottis cyto-hormonaux : évolution cyclique avec lame ovulatoire, le 15ème jour.
Le cycle d'observation a duré 28 jours.

Sous NORETHINDRONE

La température est restée au-dessus de 37° pendant le traitement.
Les frottis n'ont pas montré d'aspect ovulatoire; les indices n'ont pas dépassé 40 %.

Mme LACHE..., 28 ans.

Cycles de 30 à 40 jours; les règles durent 3 à 5 jours.
Une F.C.
Examen gynécologique normal.
Décalage thermique le 28ème jour.
Biopsie de l'endomètre. Début de stade folliculino-lutéinique.

La durée du cycle a été de 38 jours.

Sous NORETHINDRONE

Le cycle a duré 23 jours.

Courbe thermique à 37° pendant le traitement.

Frottis : pas d'aspect ovulatoire; indices inférieurs à 50 %.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : dans un chorion dense, tubes glandulaires peu nombreux, de petite taille, de forme arrondie, sans épines conjonctives ni glycogène.

Mlle PERA..., 25 ans.

Réglée tous les 28 jours pendant 4 jours.

Examen gynécologique normal. Vierge.

Courbe thermique biphasique, décalage, le 17ème jour.

Frottis vaginaux : aspect ovulatoire le 17ème jour.

Biopsie de l'endomètre : le 21ème jour, l'endomètre est en début de stade folliculino-lutéinique.

Sous NORETHINDRONE

Le cycle a duré 31 jours.

Pas d'élévation thermique au dessus de 37°.

Frottis vaginaux : les indices sont restés inférieurs à 15 %.

BIOPSIE de l'endomètre : au 21ème jour, dans un chorion très oédémateux et pauvrement cellulaire, quelques tubes glandulaires de petite taille, ovalaires, à noyaux basaux, sans épines conjonctives ni glycogène.

Melle ORAN..., 34 ans.

P.R. 14 ans.

Cycles de 26 à 28 jours; les règles durent 5 jours.

Examen normal, vierge.

Courbe thermique biphasique.

Frottis vaginaux : ovulation le 17ème jour.

Biopsie de l'endomètre : début de stade folliculino-lutéinique.

Sous NORETHINDRONE

Courbe thermique entre 36°9 et 37° pendant la prise du médicament.

Frottis : pas d'évolution cyclique, les indices n'ont pas dépassé 20 %.

Biopsie de l'endomètre : le 21ème jour, dans un chorion dense et richement cellulaire, on trouve des tubes glandulaires de petites tailles, arrondis ou ovalaires, sans épines conjonctives ni glycogène.

Mlle NOUILL..., 33 ans.

Cycles de 28 jours; règles durant 4 jours.

Examen gynécologique normal. Vierge.

Courbe thermique biphasique.

Frottis vaginaux : évolution cyclique avec ovulation le 12ème jour.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : stade folliculo-lutéinique, avec glycogène au pôle apical et dans la lumière.

Sous NORETHINDRONE

Le cycle a duré 49 jours.

Pas d'élévation de la courbe thermique au dessus de 37°/

Frottis : pas d'aspect ovulatoire, les indices sont restés inférieurs à 40%.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : le chorion est très oédémateux; les tubes glandulaires de petite taille, soit arrondis, soit ovalaires, à parois multistratifiées, sans épines conjonctives ni glycogène.

Mme BOUD..., 35 ans.

3 enfants.

Cycles de 27 jours, règles durant 4 jours.

Examen gynécologique normal.

Température : décalage le 18ème jour.

Frottis vaginaux : lame ovulatoire le 21ème jour.

Biopsie de l'endomètre, le 22ème jour / début de stade folliculino-lutéinique.

<u>Sous NORETHINDRONE</u>

Cycle prolongé durant 49 jours.

La température reste entre 36°9 et 37° pendant le traitement.

Frottis : les indices sont bas, inférieurs à 15 % avec une poussée isolée à 38 % le 42ème jour, sans aspect ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : le chorion est plus dense, plus richement cellulaire; les tubes sont moins nombreux, de forme ovalaire, à noyaux basaux, sans épines conjonctives ni glycogène.

Stade folliculinique intermédiaire.

La muqueuse est moins épaisse qu'au cycle précédent.

Mme FLAH..., 31 ans.

P.R. 11 ans.

Réglée tous les 24 à 28 jours, durant 5 jours.

Examen normal.

Courbe thermique biphasique le 16ème jour.

Frottis vaginaux : évolution cyclique normale, avec lame ovulatoire, le 15ème jour.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : stade folliculino-lutéinique avec ovulation probable.

SOUS NORETHINDRONE

Cycle prolongé de 57 jours.

Courbe thermique au-dessus de 37° pendant le traitement.

Frottis vaginaux : les indices restent au-dessous de 20 %.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : dans un chorion dense et très richement cellulaire, les tubes glandulaires sont de taille moyenne, de forme ovalaire ou arrondie, à noyaux basaux; pas d'épines conjonctives, ni glycogène.

Mlle LANFRAN..., 20 ans

Cycles de 27 à 35 jours; les règles durent 4 jours

Examen normal; vierge.

Courbe thermique biphasique, avec décalage le 23ème jour.

Frottis : lame ovulatoire le 23ème jour; Evolution cyclique normale.

Ce cycle a duré 38 jours.

SOUS NORETHINDRONE

Cycle de 25 jours.

Courbe thermique au-dessus de 37° pendant le traitement.

Frottis : les indices restent inférieurs à 15 %.

Mlle PERA..., 24 ans.

Cycles de 30 jours; règles de 4 jours.

Examen gynécologique normal.

Courbe thermique biphasique, le 22ème jour.

Frottis vaginaux : lame ovulatoire le 22ème jour et surcharge oestrogènique.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : début de stade folliculino-lutéinique, avec ovulation, et lutéinisation; surcharge oestrogénique.

SOUS NORETHINDRONE

Le cycle a duté 55 jours.

La température a été supérieure à 37° pendant le traitement.

Frottis vaginaux : pas d'évolution cyclique; pas de lame ovulatoire.

Les indices ont atteint au maximum 30 % (le 49ème jour).

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : dans un chorion dense et richement cellulaire, les tubes glandulaires sont nombreux à noyaux basaux, petits, arrondis, avec nombreuses invaginations intra-tubulaires.

Mme VAUT...

Les cycles durent habituellement 28 jours; les règles, 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Courbe thermique diphasique.

Les frottis vaginaux ont une évolution cyclique avec une lame ovulatoire le 19ème jour.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : stade folliculo-lutéinique avec glycogène à la partie basale des cellules.

SOUS NORETHINDRONE

Le cycle a duré 45 jours.

La température basale s'est maintenue au-dessus de 37° pendant le traitement.

Frottis : les indices sont restés inférieurs à 15 %.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : dans un chorion très oedémateux et pauvrement cellulaire, présence de tubes glandulaires rares, ovalaires, sans épines conjonctives et sans glycogène.

2 - <u>Etude de l'action régulatrice du NORETHINDRONE sur le cycle complet perturbé.</u>

(Administration du 4ème au 24ème jour au cours de cycles anormaux).

De ROS..., 30 ans

Cycles de 28 jours, les règles durent 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Courbe thermique monophasique.

Frottis : pas d'évolution cyclique; les indices sont inférieurs à 30 %.

Biopsie de l'endomètre : au 23ème jour, stade folliculinique intermédiaire.

<u>SOUS NORETHINDRONE</u>

Cycle de 56 jours.

Courbe thermique supérieure à 37° pendantla prise du médicament

Frottis : abaissement des indices au-dessous de 15 %.

Biopsie de l'endomètre : aspect sensiblement identique à la précédente.

<u>Sous le 2ème cycle de traitement.</u>

Cycle prolongé.

Température basale entre 36°8 et 37° pendant la prise du médicament.

Frottis inférieurs à 30 %.

Mme BAR..., 29 ans.

Cycles de 25-40 jours; règles durant 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Courbe monophasique.

Frottis : action oestrogénique moyenne, sans évolution cyclique, ni lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : au 22ème jour, action oestrogénique isolée et prolongée.

SOUS NORETHINDRONE

La température est entre 36°6 et 37° pendant la prise du médicament.

Frottis : pas d'évolution, pas de lame ovulatoire, indices au dessous de 50 %.

Biopsie de l'endomètre : au 21ème jour, les tubes ont nettement augmenté de taille, sont devenus ovalaires à noyaux basaux : stade folliculinique intermédiaire.

Mme MEM..., 34 ans.

4 enfants.

Réglée tous les 25 à 30 jours, pendant 4 jours.

Examen normal.

Température monophasique.

Frottis vaginaux : action oestrogénique moyenne, en plateau, sans évolution cyclique ni lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : action oestrogénique isolée et prolongée.

Le cycle d'observation a duré 24 jours.

SOUS NORETHINDRONE

Température à 37° pendant le traitement.

Frottis : chute des indices au-dessous de 15 %.

Biopsie de l'endomètre : dans un chorion dense et firbeux, les tubes glandulaires sont de petite taille, de forme arrondie, sans épines conjonctives ni glycogène: endomètre atrophique.

Mme DUR..., 36 ans.

4 enfants.

Réglée tous les 25 jours pendant 5 jours.

Examen normal.

Courbe thermique monophasique.

Frottis vaginaux : action oestrogénique moyenne, sans aspect ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : au 23ème jour, action oestrogénique isolée et prolongée.

SOUS NORETHINDRONE

La température est entre 36° et 37° pendant la prise du médicament.

Frottis vaginaux : pas de lame ovulatoire; les indices ne dépassent pas 25 %.

Une métrorragie est survenue le 8ème jour du cycle.

Mlle HENN..., 24 ans.

P.R. 14 ans.

Cycles entre 26 et 35 jours ; règles durant 5 jours.

Examen gynécologique normal. Vierge.

Courbe thermique monophasique.

Frottis vaginaux : action oestrogénique moyenne.

Biopsie de l'endomètre, le 21ème jour : Dans un chorion dense et fibreux, les tubes glandulaires sont de forme ovalaire à parois multistratifiées sans épines conjonctives, ni glycogène. Action oestrogénique isolée et prolongée.

SOUS NORETHINDRONE

La température est en plateau entre 36°8 et 37° pendant la prise du médicament.

Frottis : les indices ne dépassent pas 10 %.

Mme PELT...

1 enfant.

Règles tous les 38 jours environ, durant 5 jours.

Examen normal.

Courbe thermique monophasique.

Frottis vaginaux : action oestrogénique moyenne.

Pas d'aspect ovulatoire.

SOUS NORETHINDRONE

La courbe thermique est au-dessus de 37° pendant le traitement.

Frottis : les indices restent inférieurs à 15 %.

Le cycle a duré 30 jours.

Mlle PRIM... Micheline, 33 ans.

P.R. : 13 ans.

Cycles de 25-28 jours; règles durant 4 jours.

Examen normal.

Courbe thermique monophasique.

Frottis vaginaux : action oestrogénique,moyenne.

Biopsie de l'endomètre : au 21ème jour, stade folliculique intermédiaire.

SOUS NORETHINDRONE

Le cycle a duré 27 jours.

La courbe thermique est au-dessus de 37° pendant le traitement.

Frottis : les indices restent inférieurs à 10 %.

Biopsie de l'endomètre; le 21ème jour, dans un chorion oedémateux, assez richement cellulaire, les tubes glandulaires sont d'assez grande taille, à noyaux basaux, à parois hautes et cylindriques, sans épines conjonctives, ni glycogène.

Mlle MONT..., 20 ans

Cycles de 25 à 45 jours, durant 4 jours, irréguliers.

Examen gynécologique normal.

Hymen intact.

Courbe thermique monophasique.

Frottis vaginaux : action oestrogénique moyenne, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : dans un chorion dense, fibreux, les tubes glandulaires sont arrondis, à parois multistratifiées, sans épines conjonctives, ni glycogène; action oestrogénique prolongée et sans ovulation.

SOUS NORETHINDRONE

Le cycle a été long de 48 jours.

La courbe thermique a été au-dessus de 37° pendant toute la durée du traitement.

Frottis vaginaux : les indices sont restés inférieurs à 15 %.

Biopsie de l'endomètre : au 21ème jour, dans un chorion dense et fibreux, présence de tubes glandulaires arrondis à paroi multistrafiée, sans épines conjonctives ni glycogène.

Second cycle sous NORETHINDRONE

Le cycle a duré 28 jours.

La température est restée entre 36°7 et 37°.

Les frottis vaginaux : les indices sont inférieurs à 10 %

Mme GER..., 29 ans.

Cycles de 21 jours, durant 4 jours.

Examen gynécologique normal.

Courbe thermique non prise.

Frottis : action oestrogène moyenne, en plateau, sans évolution cyclique.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculinique pur, avec chorion assez richement cellulaire. Tubes glandulaires de petite taille, de forme arrondie, à paroi souvent multistratifiée.

SOUS NORETINDRONE

Cycle prolongé à 51 jours.

Frottis : les indices ne sont pas abaissés et s'élèvent parfois jusqu'à 50 % sans aspect ovulatoire.

Mme DUPL..., 29 ans.

Cycles de 24 jours durant 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Courbe thermique monophasique.

Frottis : pas d'évolution cyclique. Les indices ne dépassent pas 30 %.

Biopsie de l'endomètre : folliculinie pure, avec surcharge oestrogénique. Tubes assez nombreux, de petite taille, de forme arrondie, à noyaux basaux.

SOUS NORETHINDRONE

Cycles de 49 jours.

Courbe thermique entre 36°9 et 37° pendant la prise du médicament.

Frottis : pas d'évolution cyclique, les indices restent inférieurs à 25 %.

Biopsies de l'endomètre : aspect identique au précédent, avec un aspect macroscopique de la muqueuse nettement moins épais.

Mme ROBR...

Examen gynécologique normal; hymen intact.

Cycles de 43 jours, réguliers.

Courbe thermique : pas de décalage.

Frottis : action oestrogénique moyenne, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculinique intermédiaire avec surcharge oestrogénique modérée.

SOUS NORETHINDRONE

Cycles de 54 jours.

Elévation thermique au-dessus de 37° pendant la prise du médicament.

Frottis : les indices ont nettement diminué par rapport au cycle précédant, et ne dépassent pas 15 %.

Biopsie de l'endomètre : dans un chorion dense, assez richement cellulaire, les tubes glandulaires sont de forme ovalaire, de petite taille, sans épines conjonctives, ni glycogène.

3 - Etude de l'action inhibitrice du NORETHINODREL sur l'ovulation.
(Administration du 4ème au 24ème jour au cours de cycles normaux.)

Mlle FLE... , 29 ans.

Cycle de 30 jours, durée 4 jours.
Examen gynécologique normal.
Au point de vue courbe thermique : biphasique au 18ème jour.
Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire au 18ème jour.
Biopsie de l'endomètre au 22ème jour : début le stade folliculino-lutéïnique.

SOUS ENIDREL

Au point de vue courbe thermique : non modifiée.
Cycle de frottis : les indices s'élèvent jusqu'à 60 % sans aspect ovulatoire.
Métrorragie au 17ème jour du cycle, la veille de l'arrêt du médicament.

Il y a un deuxième cycle avec NORETHINODREL.

Au point de vue courbe thermique : entre 36°9 et 37°.
Cycle de frottis : pas d'aspect ovulatoire, les indices ne dépassent pas 40 %.
Métrorragie au 19ème jour du cycle.

Mlle PLA..., 35 ans.

Cycle de 30 jours, durée 5 jours.
Examen gynécologique normal.
Au point de vue : courbe thermique : biphasique au 17ème jour.
cycle de frottis : évolution cyclique, avec lame ovulatoire au 17ème jour.
Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : endomètre au début du stade folliculino-lutéïnique. Durée du cycle : 25 jours.

SOUS ENIDREL

Température entre 36°8 et 37°
DUrée du cycle : 58 jours.

Au point de vue cycle de frottis : les indices ne dépassent pas 35 %. Pas de lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : dans un chorion dense et richement cellulaire; tubes glandulaires de petite taille, de forme arrondie, à noyaux basaux, sans épine conjonctive et sans glycogène. Présence d'invagination intra-tubulaire.

Mlle VOI..., 25 ans.

Cycle de 35 jours, durée 4 jours.

Examen gynégologique normal.

Au point de vue : courbe thermique : décalage au 21ème jour du cycle.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec ovulation au 21ème jour.

Durée du cycle : 37 jours.

<u>SOUS ENIDREL</u>

Courbe thermique non modifiée.

Cycle de frottis : pas d'évolution cyclique, pas de lame ovulatoire, les indices ne dépassent pas 30 %. Durée du cycle 27 jours. Mais métrorragie du 15ème au 18ème jour.

Mlle F..., 24 ans.

Cycle de 27 jours, durée 5 à 6 jours.

Examen gynécologique normal. Hymen intact.

Au point de vue courbe thermique : biphasique au 15ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire au 15ème jour.

Durée du cycle : 28 jours.

<u>SOUS ENIDREL</u>,

Au point de vue courbe thermique : entre 36°8 et 37°.

Cycle de frottis : pas de lame ovulatoire, les indices ne dépassent pas 45, 50 %.

Mme LAS..., 28 ans.

Cycle de 30 - 40 jours, durée 3 à 5 jours.

1 fausse-couche

Examen gynécologique normal.

Au point de vue courbe thermique : biphasique au 28ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire au 28ème jour.

Biopsie de l'endomètre : débutde stade folliculino-lutéïnique avec ovulation probable et lutéïnisation un peu déficiente.

SOUS ENIDREL

Courbe thermique mal prise.

Au point de vue cycle de frottis : pas de lame ovulatoire, les indices montent jusqu'à 60 %.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : dans un chorion dense, tubes glandulaires, peu nombreux, de petite taille, de forme arrondie sans épines conjonctives et sans glycogène.

Mlle P... , 25 ans.

Cycle de 28 jours, durée 4 jours.

Examen gynécologique normal. Hymen intact.

Au point de vue courbe thermique : biphasique avec décalage au 17ème jour.

Cycle de frottis : aspect ovulatoire au 17ème jour.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : endomètre en début de stade folliculino-lutéïnique avec ovulation et lutéïnisation probables.

SOUS ENIDREL

Pas d'élévation thermique.

Au point de vue cycle de frottis, l'indice s'élève à 45 % au 16ème jour sans aspect ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : dans un chorion pauvre, pratiquement absent, très oedémateux et pauvrement cellulaire, quelques tubes glandulaires, de petite taille, de forme ovalaire à noyaux basaux sans épines conjonctives et sans glycogène.

Mlle RA..., 34 ans.

Premières règles à 14 ans. Durée du cycle 26 - 28 jours, durée 5 jours.

Examen gynécologique normal. Hymen intact.

Au point de vue courbe thermique ; biphasique.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec ovulation au 17ème jour.

Biopsie de l'endomètre : début de stade folliculino-lutéïnique.

SOUS ENIDREL

Température à 36, 37°, pendant la prise du médicament.

Durée du cycle : 30 jours, les indices ne dépassent pas 12 %.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : dans un chorion dense et richement cellulaire, présence de tubes glandulaires de petite taille, de forme arrondie ou ovalaire, sans épines conjonctives et sans glycogène.

4 - Etude de l'action régulatrice du NORETHINODREL sur le cycle complet perturbé.

(Administration du 4ème au 24ème jour au cours de cycles anormaux)

Mme GUE..., 25 ans.

Un accouchement.

Cycle de 29 jours, durée 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour, stade folliculinique intermédiaire.

SOUS ENIDREL

Au point de vue courbe thermique : non modifiée.

Cycle de frottis : pas de lame ovulatoire, les indices atteignent 67 %.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : dans un chorion dense et assez richement cellulaire, tubes glandulaires de forme ovulaire. Stade folliculinique intermédiaire.

Il a été fait un deuxième cycle sous NORETHINODREL.

Courbe thermique non modifiée.

Cycle de frottis : oscillation entre 40 et 60 % sans lame ovulatoire.

N'a pas eu ses règles depuis le traitement.

Mlle HER..., 29 ans.

2 grossesses, cycle de 23 à 25 jours, durée 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Au point de vue thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogène moyenne, sans aspect ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculinique pur.

Durée du cycle : 25 jours.

SOUS ENIDREL

Température au-dessus de 37° pendant la prise du médicament.

Cycle allongé à 51 jours.

Au point de vue cycle de frottis : les indices ne dépassent pas 25 %.

Métrorragie du 13ème au 26ème jour du cycle.

Mme TOU..., 23 ans.

Premières règles à 12 ans, durée du cycle 33 jours, temps 4 jours.

Examen gynécologique normal.

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogène moyenne, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculinique pur.

Durée du cycle : 33 jours.

SOUS ENIDREL

Durée du cycle : 31 jours.

Au point de vue courbe thermique : non prise.

Cycle de frottis : les indices ne dépassent pas 30 %. Pas de lame ovulatoire, métrorragie du 15ème au 19ème jour.

Durée du cycle : 31 jours.

Mme BAR..., 29 ans.

Cycle de 25 à 40 jours, durée 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre au 22ème jour : action oestrogénique isolée et prolongée.

SOUS ENIDREL

Température au-dessus de 37° pendant la prise du médicament. Au point de vue cycle de frottis pas de lame ovulatoire, les indices ne dépassent pas 40 %.

Mlle MEM..., 34 ans.

4 enfants.

Cycle de 25 à 30 jours, durée 4 jours.

Examen gynécologique normal.

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne en plateau sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

é Biopsie de l'endomètre : action oestrogénique isolée et prolongée sans ovulation.

Durée du cycle : 24 jours.

SOUS NORETHINODREL

Au point de vue courbe thermique : entre 36°8 et 37° pendant la prise du médicament.

Cycle de frottis : pas de lame ovulatoire, les indices ne dépassent pas 15 %.

Mlle DUR..., 36 ans.

4 enfants.

Cycle de 25 jours, durée 5 jours.

Examen gynécologique normal.

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne sans évolution cyclique et sans lame d'aspect ovulatoire.

SOUS NORETHINODREL

Au point de vue courbe thermique : au-dessus de 37° pendant la prise du médicament.

Cycle de frottis : pas de lame ovulatoire, mais les indices s'élèvent à 50 %.

Biopsie de l'endomètre : tubes glandulaires moins nombreux, à paroi plus nettement multi-stratifiées, sans invagination intra-tubulaire.

Mlle HEN..., 24 ans.

Premières règles à 14 ans.

Cycle de 26 à 39 jours, durée 5 jours.

Examen gynécologique normal. Hymen intact.

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne en plateau, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : dans un chorion dense et fibreux, tubes glandulaires de forme ovalaire à parois multi-stratifiées, sans épines conjonctives et sans glycogène.

En conclusion : action oestrogénique isolée et prolongée.

SOUS NORETHINODREL

Pas d'élévation de la température.

Au point de vue cycle de frottis : les indices ne dépassent pas 30 %.

Biopsie de l'endomètre : dans un chorion moins dense, tubes glandulaires de forme ovalaire, avec noyaux à la partie basale. Présence de nombreuses invaginations intra-tubulaires : surcharge oestrogénique.

Mme PEL...

1 accouchement. Cycle de 38 jours, durée 5 jours.

Examen gynécologique normal,

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne sans ovulation et sans évolution cyclique.

SOUS NORETHINODREL

Durée du cycle 29 jours. Pas d'élévation de la temperature à 37°. Les indices ne dépassent pas 25 %.

Mme PRI..., 33 ans.

3 enfants.

Premières règles à 23 ans. Cycle de 25 à 28 jours, durée 4 jours.

Examen gynécologique normal.

Au point de vue courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne en plateau sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre au 21ème jour : stade folliculinique intermédiaire.

SOUS NORETHINODREL

Durée du cycle : 33 jours.

Température au-dessus de 37° pendant la prise du médicament.

Cycle de frottis atteignant 50 % mais, en général, au-dessous de 10 %.

Pas de biopsie de l'endomètre.

II - ETUDE DE L'ACTION DE L'ETHINYL OESTRENOLONE ET DE L'ETHINYL NOR TESTOSTERONE CONSIDERES COMME PROGESTATIFS

Nous avons traité parallèlement, par ces deux médicaments, des femmes qui présentaient des troubles divers, relevant de la thérapeutique progestative. Il s'agissait soit de modifications du cycle menstruel, parmi lesquelles nous avons distingué les aménorrhées, les oligoménorrhées, les polyménorrhéés, les hypoménorrhées, les méno-métrorragies, les dysménorrhées, soit de troubles liés à la ménopause, soit des stérilités d'origine endocrinienne.

Nous n'avons pas utilisé ces nor stéroïdes au cours de la grossesse; de nombreux auteurs pensent en effet que des malformations foetales et notamment une virilisation des foetus féminins peuvent se voir lorsque les mères ont reçu pendant la grossesse certains nor stéroïdes progestatifs. Rappelons la récente statistique de WILKINS qui sur 70 cas de malformations relève 35 cas de traitement maternel par Ethinyl nor testostérone et un cas par Ethinyl oestrénolone. Il est juste de noter que l'accord de tous les auteurs n'est pas fait à ce sujet. Ainsi, au symposium de Chicago, Rakoff n'a observé aucun signe de virilisation chez 36 femmes traitées par le Noréthynodrel, Tyler et Kistner, après cinq ans d'expériences de la Noréthydrone, ont la même opinion.

MALADES TRAITES PAR L'ETHINYL NOR TESTOSTERONE

Les malades ont reçu un comprimé matin et soir de 5 mg d'Ethinyl nor testostérone du 14ème au 23ème jour du cycle, par voie orale.

Pour chacune de ces malades, le diagnostic avait été précisé par une étude clinique et biologique, comportant essentiellement la courbe thermique basale, des frottis vaginaux régulièrement répétés, des biopsies de l'endomètre, des dosages de F S H urinaire selon le cas.

Nous pouvons ainsi résumer les résultats que nous avons obtenus :

a - Les 6 cas d'AMENORRHEES que nous avons été amenés à traiter, étaient des aménorrhées secondaires, d'au moins trois à quatre mois.

L'étude biologique de ces malades nous a permis de distinguer deux groupes caractérisés l'un par une hypo-oestrogénie, l'autre par une imprégnation oestrogénique modérée et prolongée.

Dans un cas, le cytohormogramme traduisait une hypo-oestrogénie. Cette femme était aménorrhéique depuis l'accouchement d'un enfant mort-né, quatre mois auparavant. Jusque là elle était bien réglée; on peut penser qu'il s'agissait d'une aménorrhée neuro-hypophysaire à point de départ psychique.

Sous l'action du traitement, les règles normales réapparurent à trois reprises avec des cycles de trente jours.

Au quatrième mois, l'apparition d'une grossesse normale, ayant abouti à un accouchement normal à terme, est venue confirmer la guérison.

Cinq malades avaient une imprégnation oestrogénique moyenne.

Biologiquement, il s'agissait d'action oestrogénique prolongée et modérée, sans ovulation, ainsi que le montraient frottis vaginaux, biopsies de l'endomètre et dosages hormonaux. Une des malades n'a pas été revue.

Les quatre autres, ont été traitées avec succès. Les règles ont toujours été normales et sont réapparues dès le premier cycle de traitement.

Ces cycles avaient une durée de 24 à 32 jours.

Dans trois cas, la courbe thermique a été nettement biphasique.

Dans deux cas, nous avons pu suivre la femme plusieurs mois après l'arrêt de son traitement : nous avons vérifié la persistance de la guérison de l'une plusieurs mois après l'arrêt du traitement, qui avait duré deux mois.

Dans l'autre cas, après traitement de deux mois, les règles réapparurent spontanément mais avec des cycles allongés (un à deux mois) et une hypoménorrhée; le traitement a donc été repris au bout de 7 mois pour améliorer le résultat obtenu.

<u>Au total</u>, le traitement de ces cinq cas d'aménorrhée secondaire aboutit à cinq succès immédiats : règles normales, cycles de longueur normale, sans aucun incident.

b - Nous avons traité quinze malades pour OLIGOMENORRHEE. Leurs cycles étaient longs de 35 à 65 jours.

Nous les avons groupées selon les résultats de l'étude biologique qui avait précédé le traitement.

Dans deux cas, courbe thermique et frottis montraient une action <u>oestrogénique basse</u> sans évolution cyclique ni aspect ovulatoire
Les deux malades n'ont pas été revues.

Dans trois cas, l'action oestrogénique était <u>un peu plus importante</u>, mais sans évolution cyclique ni ovulation.
Deux malades n'ont pas été revues.

La troisième, qui avait des cycles de 40 jours, a obtenu une régularisation de leur longueur entre 27 et 29 jours avec règles normales et courbe thermique biphasique, pendant sept mois de traitement.

Néanmoins, malgré son désir, cette malade n'a pu être enceinte. Il faut remarquer que la perméabilité tubaire n'avait été obtenue qu'après traitement (cortisone, antibiotique)et il n'est pas exclu que cette stérilité soit liée à un dysfonctionnement tubaire.

L'étude des quatre malades montrait sur un fond d'hyper-oestrogénie, une ovulation retardée suivie d'imprégnation folliculino-lutéinique.

Une des malades n'a pas été revue.

Deux des trois autres ont été guéries : nous avons obtenu des cycles réguliers de 28 jours (au lieu de 35 à 40 jours).

Dans un de ces deux cas, une grossesse est survenue en cours de traitement, mais a abouti à un avortement provoqué.

Le dernier cas fut un échec.

Il s'agissait d'un cycle habituel de 35 jours, avec ovluation le 19ème jour, et hyper-oestrogénie. La médication, pourtant poursuivie plusieurs mois, a amené un raccourcissement du cycle entre 20 et 25 jours avec cependant des règles d'aspect normal. Ces "règles" se produisaient ainsi avant l'arrêt du traitement. Peut-être eut-il fallu augmenter les doses quotidiennes dans ce cas particulier ?

Les 6 autres cas étaient caractérisés par un cycle anovulatoire avec hyper-oestrogénie. Le traitement a obtenu cinq succès; il s'agissait de femmes ayant des cycles de 40 à 60 jours. Le traitement a, dans tous les cas, amené des cycles de 25 à 28 jours, suivis de règles normales.

Dans deux cas, nous avons pu constater que cette amélioration persistait encore plusieurs mois après l'interruption du traitement.

Un cas fut un échec. Le cycle était long de 40 jours, terminé par des règles abondantes avec de nombreux caillots. Sous traitement, les cycles durèrent de plus en plus longtemps passant successivement en 5 mois, de 23 à 39 jours. La courbe thermique présentait un décalage inconstant et de date variable.

Une malade eut une métrorragie étiquettée règles, le sixième jour du traitement. Cependant, cet incident mineur resta isolé, puisque sous traitement les cycles suivants furent parfaitement contrôlés.

Au total, nous avons enregistré deux échecs.

Dans tous les autres cas, les malades eurent d'emblée des cycles de durée normale, suivis de règles cliniquement normales.

Dans plusieurs cas, les cycles ovariens restèrent stabilisés dans les mois qui suivirent l'arrêt du traitement.

Une grossesse fut même observée.

c - Les 4 cas de POLYMENORRHEE que nous avons traités avaient des cycles ovariens longs de dix à vingt jours.

Une malade avait des cycles ovulatoires, durant dix huit jours, suivis de règles peu abondantes et entrecoupés de périodes d'aménorrhée.

Le traitement obtint des cycles de 28 jours, réguliers. Cependant, lors du troisième cycle, nous n'avions pas encore obtenu d'augmentation de l'abondance des règles.

Dans les trois autres cas, le bilan biologique montrait une action oestrogénique moyenne.

L'une de ces malades n'a pas été revue.

Les deux autres ont eu une normalisation de leurs cycles.

L'une d'elles, après deux mois de traitement, garda pendant six mois, spontanément, des cycles normaux. Puis elle eut alors brusquement un cycle raccourci à 22 jours suivi de ménorragie. Le traitement fut alors repris et tout rentra à nouveau dans l'ordre.

d - Onze malades vinrent nous consulter pour HYPOMENORRHEE. Leurs règles, peu abondantes, ne duraient que un ou deux jours.

Selon les résultats du bilan biologique, nous les avons classées en trois groupes :

- Dans le premier groupe, deux malades étaient caractérisées par une action oestrogénique moyenne, sans aucun signe d'ovulation.

Chez l'une, le traitement amena d'emblée des règles abondantes, d'abord avec des caillots, ensuite normales. Leur durée était de trois jours.

Chez l'autre, le traitement échoua. Cette femme, qui avait déjà subi une annexectomie droite pour salpingo-ovarite présentait une infection génitale sévère : un utérus gros, douloureux; une masse salpingienne gauche.

Les règles restèrent régulières mais peu abondantes et douloureuses.

Enfin, devant cette salpingo-ovarite très importante, on dut se résoudre à une hystérectomie avec annexectomie gauche.

Cet échec est donc discutable, car l'importance des lésions infectieuses était sans doute prépondérante dans la pathogénie de ces troubles menstruels. Il convient de noter par contre que le traitement supprima complètement, pendant les trois mois de son administration, les nombreuses métrorragies qui avaient illustré les cycles précédents (la malade a saigné à 5 reprises entre le 1er Janvier et le 25 Février).

Une action oestrogénique élevée, sans évolution cyclique ni ovulation, fut notée dans 5 observations.

Une de ces malades n'a pas été revue.

Les 4 autre cas ont été complètement améliorés : les règles restèrent régulières et durèrent 4 à 5 jours, non douloureuses, sans caillot.

Une malade qui présentait en outre un important syndrôme pré-menstruel suivi de dysménorrhée, a conservé des règles douloureuses. Néanmoins, dit-elle, ses douleurs ont été partiellement calmées par le traitement.

Le bilan biologique de 4 malades traduisait une action oestrogénique élevée avec évolution cyclique et ovulation.

L'une d'elles n'a pas été revue.

Une autre a été guérie : ses règles augmentèrent nettementd'abondance, le cycle restant régulier.

Dans les deux autres cas, le succès n'a été que relatif. L'abondance et la durée des règles ont augmenté tout en restant inférieures à la normale.

Signalons néanmoins que l'une de ces deux femmes a été débarassée d'une dysménorrhée tenace tandis qu'un syndrome pré-menstruel (oedème) persistait.

e - Nous avons eu à traiter dix DYSMENORRHEES primaires et sept dysménorrhée secondaires.

Tous les cas de dysménorrhées primaires que nous avons étudiés s'accompagnaient d'une action oestrogénique forte, avec ou sans cycle ovulatoire.

Pour 8 malades, l'hormocytogramme montrait une hyper-oestrogénie sans évolution cyclique ni ovulation.

Trois n'ont pas été revues.

Les cinq autres furent soulagées par le traitement.

Une dysménorrhée importante datant de 4 ans a été supprimée dès le premier cycle de traitement, avec bien entendu des règles régulières, d'abondance et de durée normales.

Dix mois plus tard, nous avons revu cette malade : les règles sont toujours normales, indolentes.

Le deuxième cas chez une jeune fille de 20 ans, fut moins spectaculaire. Les douleurs menstruelles qui s'accompagnaient d'une intense sensation de gonflement ne disparurent qu'au troisième cycle de traitement. Elles réapparurent après son arrêt.

Les trois autres cas étaient des dysménorrhées moins intenses, qui furent supprimées par le traitement.

Le bilan biologique de deux autres malades montrait également une action oestrogénique forte, mais avec évolution cyclique et ovulation.

La première malade qui souffrait d'une dysménorrhée pseudo-membraneuse, avec ovulation le vingtième jour, fut d'emblée améliorée : règles sans débris membraneux ni douleurs. La deuxième, âgée de 30 ans, se plaignait d'une dysménorrhée primaire très importante précédée de douleurs lombaires et abdominales quinze jours avant les règles. Elle fut nettement améliorée. Elle nous a écrit que même après arrêt du traitement, tous ses troubles avaient disparu. Elle est bien réglée depuis lors.

Sept femmes sont venues consulter pour dysménorrhée secondaire.

Trois d'entre elles avaient un état hyper-oestrogénique, sans évolution cyclique, ni ovulation.

Les douleurs disparurent complètement dans les trois cas.

L'une de ces malades présentait un kyste de l'ovaire droit que le traitement fit disparaître.

Une autre qui par erreur ne prit que 5 mg par jour du médicament, fut néanmoins guérie dès le premier cycle du traitement.

Quatre autres malades avaient un état d'hyper-oestrogénique avec un cycle ovulatoire. Trois d'entre elles furent guéries, la dernière simplement améliorée.

Une de ces femmes avait été traitée sans succès par les androgènes. Elle présentait en outre un syndrôme pré-menstruel qui fut amélioré après le deuxième cycle de traitement et supprimé après le troisième.

Au total, la dysménorrhée des 14 malades que nous avons pu suivre, a toujours été améliorée et souvent complètement supprimée.

Bien entendu nous avions éliminé toute cause locale susceptible d'entretenir cette dysménorrhée. Toutes nos malades présentaient une hyperfolliculinie.

Les résultats qui ont été obtenus, tant pour les dysménorrhées primaires (5 succès, 1 amélioration) sont particulièrement satisfaisants, compte tenu de nombreux échecs dont les thérapeutiques d'usage courant sont coutumières.

f - 14 malades souffraient d'un syndrôme PRE-MENSTRUEL marqué, 10 d'entre elles présentaient une hyper-oestrogénie sans évolution cyclique ni ovulation. Les 4 autres avaient un cycle ovulatoire mais avec une imprégnation oestrogénique élevée.

2 malades n'ont pas été revues.

9 femmes ont été nettement améliorées ou guéries. Le symptôme majeur dont elles se plaignaient était dans trois cas une tension mammaire, dans quatre cas des douleurs pelviennes, dans deux cas un "gonflement" pré-menstruel.

Deux malades n'ont été que peu améliorées par le traitement; il s'agissait pour l'une d'un oedème pré-menstruel et pour l'autre de douleurs pelviennes.

Une malade qui n'a été traitée que durant un cycle puis a été perdue de vue, s'est plainte d'une recrudescence de ses sensations de gonflement pré-menstruel.

Il semble donc que les syndrômes pré-menstruels soient influencés par cette thérapeutique; en effet, 9 sur 11 de nos malades ont été nettement améliorées ou guéries. Cependant, la sensation de gonflement pré-menstruel, l'oedème, paraissent moins accessibles que les autres éléments du syndrôme.

g - 13 malades ont été traitées pour des MENO METRORRAGIES d'origine hormonale.

Nous avons dégagé de ce groupe 8 cas de métrorragies survenant rythmiquement en période <u>péri-ovulatoire</u>.

Nous avons classé ces malades selon le résultat de l'étude cyto-hormonale.

Dans un cas, ce bilan concluait à une action oestrogénique basse sans ovulation. La malade qui n'avait pas été guérie par l'association progestérone-retard et oestradiol-retard, n'a plus eu de métrorragies quand elle fut traitée par l'Ethinyl-nortestostérone.

Deux malades avaient une action oestrogénique moyenne, sans ovulation.
L'une d'elles n'a pas suivi le traitement prescrit.
L'autre, traitée pendant trois mois, n'a plus eu de métrorragies et sa courbe thermique devint diphasique. Deux mois après traitement les métrorragies n'avaient pas réapparu bien que la courbe thermique fut plate, sans décalage.

Dans 4 cas, l'imprégnation oestrogénique était forte, sans évolution cyclique, ni ovulation.

Le traitement a supprimé toutes les métrorragies de ces malades.

Enfin, une malade avait un cycle ovulatoire bien que l'imprégnation oestrogénique fut excessive. Elle a été également traitée avec succès.

5 malades saignaient de manière anarchique; leurs métrorragies n'étaient pas rythmées au cours du cycle.

Pour 4 d'entre elles, le bilan biologique était celui d'un état hyper-oestrogénique sans évolution cyclique ni ovulation.

Deux malades n'ont pas été revues.

Une autre fut guérie : son cycle qui était long de 40 jours fut régularisé entre 22 et 32 jours. Ses métrorragies disparurent.

Un cas fut un échec : cette femme de 40 ans se plaignait de métrorragies; la biopsie mit en évidence une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. Après un cycle de traitement les règles furent abondantes et douloureuses.

Après le second cycle, elles furent hémorragiques, à tel point que l'on dut pratiquer un curetage hémostatique.

Enfin, une malade qui présentait une évolution cyclique ovulatoire avec surcharge oestrogénique, n'a pas été revue en consultation.

h - Nous avons également traité par la norethindrone 9 cas de STERILITE PRIMAIRE. 5 cas de STERILITE SECONDAIRE et 2 cas d'AVORTEMENTS à REPETITION.

Bien entendu, tous ces cas étaient liés à un facteur hormonal.

A la suite du traitement des 9 malades qui consultaient pour stérilité primaire nous avons eu 5 échecs.

3 femmes purent être enceintes.

2 d'entre elles, âgées de 22 et 24 ans présentaient biologiquement une évolution cyclique ovulatoire mais accompagnée d'une surcharge oestrogénique.

La première fut enceinte dès le deuxième cycle du traitement.

Sa grossesse fut normale. Elle accoucha à terme, d'un garçon normal.

La seconde fut enceinte lors du 5ème cycle de traitement. Un déficit oestrogénique modéré fut traité par le Distilbène. Elle accoucha à terme d'un garçon normal.

La troisième, âgée de 30 ans, était mariée depuis 8 ans, la courbe thermique et la cytologie étaient celles d'un état hypo-oestrogénique sans évolution cyclique ni ovulation. Elle fut enceinte le deuxième mois du traitement. Après une grossesse marquée par une insuffisance lutéale modérée traitée par Distilbène et progestérone. Elle accoucha à terme d'une fille normale.

6 femmes restèrent stériles.

Cependant une étude serrée de leur cas, permit de constater :

1 - Une synéchie utérine, probablement tuberculeuse, importante, associée à une sténose tubaire.

2 - une sténose tubaire avec aspect moniliforme des trompes et pas de passage péritonéal.

3 - Le mari de la troisième avait une oligospermie.

4 - Une femme arrêta son traitement, son mari partant en Algérie.

5 - 2 femmes ne sont pas revenues consulter.

Sur les 5 femmes qui étaient venues consulter pour stérilité secondaire, trois furent enceintes au cours du traitement.

L'hormocytogramme de deux d'entre elles notait une surcharge oestrogénique avec évolution cyclique et ovulation.

Celui de l'autre, un état hypo-oestrogénique sans évolution cyclique ni lame ovulatoire.

Deux grossesses furent normales. L'une a abouti à l'accouchement d'une fille normale.

L'autre est encore en évolution.

La troisième grossesse fut interrompue par un avortement provoqué (!)

Dans deux cas, le traitement n'eut aucun succès. Il faut néanmoins souligner qu'une de ces femmes ne suivit le traitement que pendant trois mois.

La perméabilité tubaire de l'autre n'avait été obtenue qu'après un traitement (cortisone, antibiotiques) qui n'a peut-être pas été suffisant à rétablir également la fonction tubaire dans toute son intégrité. Néanmoins, nous n'avons pu obtenir chez ces deux malades, l'amélioration du cycle qui est restée au stade folliculinique intermédiaire, sans courbe thermique biphasique.

- Enfin, deux femmes vinrent consulter pour des avortements à répétition d'origine endocrinienne.

La première femme avait une surcharge oestrogénique sans ovulation ni évolution cyclique. Après deux mois de traitement une grossesse survint. Mais au deuxième mois un avortement spontané s'est encore produit, malgré le traitement: le bilan hormonal montrait une nette augmentation des 17 cétostéroïdes urinaire.

La deuxième malade qui avait une évolution cyclique ovulatoire mais avec une surcharge oestrogénique est d'emblée enceinte. Les dosages hormonaux montrent une insuffisance oestrogénique avec hyper-androgénie qui est traitée. Elle a accouché d'un garçon bien portant.

Au total, nous avons obtenu 8 grossesses qui aboutirent à deux avortements (dont un provoqué), deux filles et trois garçons normaux (l'une de ces grossesses étant encore en évolution.).

Ces grossesses survinrent sous traitement, c'est-à-dire que dans les dix premiers jours de la grossesse, ou plus exactement, dans les dix jours qui suivirent approximativement l'ovulation, les femmes reçurent 10 mg par jour d'Ethinyl-norstestostérone.

En raison des travaux de nombreux auteurs qui étudièrent les nor-cétostéroïdes pendant la grossesse, et notamment deux de Wilkins, nous n'avons en aucun cas poursuivi le traitement plus avant.

Dans ces conditions, tous les enfants furent normaux, ce qui correspond aux observations des différents auteurs.

i - 4 Malades présentaient un fibrôme utérin de volume modéré. Nous n'avons observé aucune modification appréciable de ces fibrômes.

j - Une femme de 25 ans, bien règlée, souffrait d'une maladie polykystique de Reclus. Quinze jours avant les règles les seins étaient le siège d'un gonflement intense et douloureux. Biologiquement, cette malade avait une évolution cyclique avec ovulation, mais une très grosse surcharge oestrogénique.

Après trois mois de traitement, le cycle étant toujours de durée normale avec décalage thermique le 18ème jour, les phénomènes mammaires avaient disparu.

Le gonflement pré-menstruel réapparut cependant après l'arrêt du traitement.

<u>INCIDENTS AU COURS DU TRAITEMENT.</u>

Nous n'avons au cours de ce traitement relevé aucun symptôme d'intolérance, même mineure. Les malades ont toujours parfaitement toléré le médicament.

Dans un seul cas, nous avons observé une métrorragie minime le sixième jour du traitement. La malade fut traitée ensuite pendant plusieurs mois sans que cet incident hémorragique se reproduise.

Nous n'avons pas retrouvé les retards des règles que nous aviens observés avec le groupe de malades précédent.

Chez les 80 malades que nous avons ainsi traitées, des règles ont toujours été observées quatre jours environ après l'arrêt du traitement.

EN CONCLUSION

Nous avons rassemblé 82 observations de malades présentant des troubles hormonaux divers traités par l'Ethinyl nortestostérone à raison de 10 mg. par jour per os du quatorzième au 24ème jour du cycle. Ces troubles étaient liés soit à une absence de lutéinisation soit à un déséquilibre oestrogéno-lutéinique.

Le traitement a été poursuivi au minimum deux mois et en général plus longtemps.

Les résultats ont été les suivants:

- 5 femmes consultant pour aménorrhée secondaire ont été suivies régulièrement. Toutes les cinq ont été traitées avec succès: régularisation prolongée des règles et dans un cas apparition d'une grossesse au cours du traitement.

- Sur les 10 oligoménorrhées que nous avons pu suivre après traitement, nous avons obtenu 8 succès thérapeutiques: les cycles sont devenus réguliers, d'une durée de 28 jours environ au lieu de 40 à 60 auparavant.

Deux échecs ont été notés.

- Le traitement des trois femmes qui se plaignaient de polyménorrhée a également entraîné une régularisation du rythme des règles, entre 25 et 28 jours.

Ainsi donc sur 13 cas de troubles de la durée du cycle, nous avons obtenu 11 fois un retour à la normale et 2 échecs relatifs.

- Parmi les 9 malades traitées pour hypoménorrhée, nous avons observé pour 6 d'entre elles une guérison. Dans deux cas nous n'avons obtenu qu'un succès relatif: il ne portait en effet que sur la durée des règles qui restaient peu abondantes. La dernière observation fut un échec du traitement.

- 7 malades souffraient de dysménorrhée primaire de longue date. Elles furent toutes guéries par le traitement.

7 malades se plaignaient de dysménorrhée secondaire, dans six cas, nous avons obtenu un succès franc, dans un cas, un succès relatif.

Ce pourcentage de guérison est particulièrement intéressant compte tenu du nombre d'échecs généralement notés dans la thérapeutique des dysménorrhées.

- 12 malades traitées pour un syndrome pré-menstruel franc sont venues consulter régulièrement, 9 ont été nettement améliorées ou guéries: 2 n'ont été que peu soulagées une n'a éprouvé aucune amélioration.

Peut-être faut-il voir dans les résultats favorables de ce médicament sur les troubles qui accompagnent les règles une relation avec l'importance toute particulière de son activité au niveau du stroma endométrial.

- Les 7 malades qui avaient des métrorragies péri-ovulaires les ont vues disparaître avec le traitement.

Deux malades se plaignaient de méno-métrorragies d'origine hormonale; nous avons obtenu un succès et un échec.

- Nous avons traité et suivi 16 malades qui désiraient une grossesse sans y parvenir, à cause d'un dysfonctionnement hormonal. Parmi elles:

. 9 femmes présentaient une stérilité primaire: 3 furent enceintes, 6 ne purent l'être. Sur ces 6 échecs, 4 peuvent être expliqués par des facteurs extra-hormonaux, les deux autres femmes n'ayant pas été revues.

. Sur 5 stérilités secondaires, nous avons obtenu 3 grossesses et 2 échecs.

. 2 femmes consultaient pour avortements à répétition. L'une a pu accoucher d'un enfant normal l'autre avorta au 2ème mois de sa grossesse. Les grossesses ont toutes débuté après un traitement d'une durée de moins de cinq mois.

Sur les 8 grossesses obtenu nous enregistrons un avortement spontané, un avortement provoqué; une de ces grossesses est encore en évolution, 5 sont à l'heure actuelle arrivées à terme, aboutissant à l'accouchement normal de deux filles et trois garçons tous normalement constitués.

Les résultats que nous avons obtenu dans le traitement de ces stérilités concordent avec ceux des auteurs américains qui ont pu traiter un nombre considérable de stérilité.

- Le traitement n'a apporté aucune modification du fibrôme, dans les 4 observations que nous avons réunies.

- Une femme atteinte de maladie de Reclus accompagnée de phénomènes douloureux mammaires pré-menstruels a été nettement améliorée par le traitement, mais de façon temporaire.

Le traitement n'a entraîné aucun incidents d'intolérance.

Ainsi l'éthinyl nor testostérone constitue, à notre avis une thérapeutique intéressante des troubles du cycle menstruel. En effet, il est susceptible de régulariser la durée du cycle, le déroulement des menstruations; il est également capable de rétablir des cycles ovulatoires.

OBSERVATIONS DES MALADES TRAITEES PAR LA NORETHINDRONE

Madame B..., 24 ans.

Vient pour Aménorrhée + stérilité secondaire

Premières règles à 14 ans

Cycle de 30 jours - durée 3 jours - règles peu abondantes.

Vient consulter pour aménorrhée, après accouchement d'un enfant mort-né.

Courbe thermique : monophasique

Cycle de frottis : action oestrogénique basse, sans lame ovulatoire.

Norethindrone pendant 10 jours

Elévation de la température

Règles le 21 Mars - durée 4 jours, d'abondance normale et de sang rouge (indolores).

Règles le 15 Avril - courbe thermique ininterprétable

Règles le 15 Mai

Pas de règles depuis.

Utérus gravide - grossesse en évolution - bilan hormonal normal.

Hyperandrogénie au 7ème mois.

Accouchement en Janvier.

Mademoiselle A....., 24 ans.

Vient pour aménorrhée.

Premières règles à 12 ans - irrégulières jusqu'à 3 mois, avec gonflement pré-menstruel.

Courbe thermique : monophasique

Cycle de frottis : action oestrogène moyenne, sans aspect ovulatoire.

Sous NORETHINDRONE

Règles le 11 Février avec cycle de 24 jours
décalage au 16ème jour.

Règles le 6 Mars avec cycle de 28 jours
décalage thermique au 18ème jour.

Règles le 3 Avril d'aspect normal.

Règles le 6 Mai avec cycle de 32 jours
sans décalage thermique net.

Madame A...., 28 ans.

Vient pour Aménorrhée.

Premières règles à 12 ans - 3 grossesses.

Aménorrhée depuis Janvier 1960 - antérieurement, cycle de 30 à 33 jours, durée 3 jours avec caillots mais parfois, cycle beaucoup plus irrégulier.

Examen gynécologique normal.

Métabolisme basal : - 16 %

Biopsie de l'endomètre : action oestrogène isolée et prolongée.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans évolution cyclique.

Courbe thermique : monophasique.

Sous NORETHINDRONE

Du 14 au 24ème jour

Non revue.

Madame C...., 40 ans.

Vient pour aménorrhée + oligoménorrhée

Règles irrégulières tous les 4 mois, depuis deux ans 1/2 (puberté à 16 ans).

Règles peu abondantes, durant un jour.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : action oestrogénique isolée et prolongée, sans ovulation.

Dosage des F.S.H. 50 Unités Souris

17 Cétostéroïdes : 6,8 mg

Sous NORETHINDRONE

Règles tous les 29 jours, durée 3 jours, sans caillot, en Décembre et Janvier.

Ensuite :

en Février ...... cycle de 32 jours, règles durant un jour 1/2

le 18 Mars ......
le 1er Juin .....
le 29 Juillet .... } → Règles durant une demi-journée

le 2 Août ..... Règles durant une journée.

Conclusions :

Chez cette femme mal réglée, avec des épisodes d'aménorrhée, les cycles ont été de 29 jours, avec des règles normales durant deux mois pendant l'administration du produit.

A repris à nouveau le traitement.

Mademoiselle A....., 24 ans.

Vient pour des Aménorrhées jusqu'à 3 mois, entrecoupées de métrorragies.

Une fausse couche provoquée.

Premières règles à 12 ans - cycle irrégulier et gonflement pré-menstruel.

A l'examen gynécologique : utérus normal - petit kyste folliculinique de l'ovaire droit.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : ébauche d'évolution cyclique, sans qu'il soit vue de lame ovulatoire.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Règles du 6 au 11 Mars 1960, avec un sang qui est à nouveau un peu noir - cycle de 28 jours, avec un décalage qui est au 18ème jour du cycle.

Règles du 3 au 9 Avril, d'aspect normal.

L'ovaire droit reste perceptible, un peu augmenté de volume.

Règles le 6 Mai, après un cycle de 32 jours, sans décalage thermique net.

Règles le 27 Mai, ce qui fait donc un cycle de 21 jours avec des règles dès l'arrêt de la médication et très peu abondantes - décalage thermique au 13ème jour du cycle.

Règles le 20 Juin ; c'est-à-dire un cycle de 24 jours, avec un décalage thermique au 14ème jour. Règles d'abondance normale.

Madame M....., 34 ans.

Vient pour des irrégularités du cycle menstruel allant jusqu'à plusieurs mois. Aménorrhée.

Réglée à 13 ans 1/3 - cycle de 40 jours à 3 mois - durée 5-6 jours, règles de sang rouge, douloureuses.

Pas de grossesse

Ovariectomie droite en 1956.

Examen gynécologique : vagin atrésique, col petit atrésique,
utérus infantile dévié à droite,
type androïde, signes de virilisme.

Examens :

F.S.H. = 25 Unités/souris

17 céto : 8,2 mg/24 Heures

17 hydroxystéroïdes : 6,3 mg/24 heures

Déhydroépiandrostérone : 0,5 mg/24 heures

Prégnandiol au 21ème jour du cycle : 0,9 mg/24 heures

Conclusion :

Pas de participation cortico-surrénale à ce virilisme, absence de prégnandiol au 21ème jour du cycle.

Frottis vaginaux : action oestrogénique moyenne sans ovulation

Biopsie de l'endomètre au 24ème jour : stade folliculinique intermédiaire sans ovulation ni lame. Pas de signes de tuberculose génitale.

Inoculation au cobaye négative.

A été traitée sans succès par ENOVID (arrêt du traitement pour intolérance).

A été traitée ensuite avec succès par Progestérone-Retard à 65 mg .

On obtient un cycle à peu près régulier de 35 à 40 jours.

Règles le 9 Mai 1959

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Réglée le 5 Juin, sans malaise et sous traitement.

Puis, réglée le 3 Juillet et le 5 Août sans traitement, ...

Décalage thermique au 17ème jour.

Règles le 2 Septembre, avec décalage thermique au 17ème jour.

Règles le 1er Octobre.

Règles le 31 Octobre, avec décalage thermique au 21ème jour du cycle.

Règles le 30 Novembre, avec décalage thermique au 21ème jour.

Madame B...., 26 ans.

Vient pour irrégularités du cycle menstruel.
Cycle de 28 jours, durée 5-6 jours
Courbe thermique : monophasique
Cycle de frottis : cycle hypo-oestrogénique.

<u>Sous NORETHINDRONE</u>

Du 14 au 24ème jour.
Non revue.

Mademoiselle B...., 18 ans.

Vient pour irrégularités du cycle menstruel.
Premières règles à 12 ans.
Cycle irrégulier de 30 à 50 jours
Durée une semaine.
Cycle de frottis : aspect hypo-oestrogénique, sans lame ovulatoire.

<u>Sous NORETHINDRONE</u>

Du 14 au 24ème jour.
Non revue.

Madame D....., 31 ans.

Vient pour <u>stérilité secondaire</u> due à un cycle anovulatoire avec <u>irrégularités du cycle</u> et <u>oligoménorrhée</u>.

Premières règles à 15 ans 1/2 - cycle de 30 à 35 jours - durant un jour, de sang rouge, douloureuses durant 2/3 jours.

Une fausse couche en 1947

Examen gynécologique : leucorrhée à trichomonas avec vaginite.
col, utérus et annexes normaux.

Hystérographie et insufflation : passage tubaire bilatéral après traitement (Cortisone, Antibiotiques).

Cycle de frottis : action folliculinique moyenne en plateau, sans ovulation.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculinique intermédiaire sans Ovulation ni lutéinisation.

Courbe thermique : pas de décalage.

Règles le 7 Avril 1959.

<u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour du cycle.

Sous traitement donc, règles le :

3 Mai .... Cycle de 27 jours avec décalage au 16ème jour (phase lutéale de 10 jours).

26 Mai .... Cycle de 24 jours avec décalage au 14ème jour (phase lutéale de 10 jours).
Règles ayant duré 2 jours, plus abondantes, non douloureuses.

22 Juin .... Cycle de 27 jours, règles durant 2 à 3 jours d'abondance normale et d'aspect normal, avec décalage thermique au 18ème jour.

17 Juillet .... Cycle de 26 jours, de même durée, mais moins abondantes avec décalage thermique au 20ème jour.

17 Août .... Cycle de 30 jours, sans décalage thermique.

15 Septembre .. Cycle de 29 jours, avec décalage thermique au 20ème jour et règles peu abondantes.

13 Octobre .... Cycle de 29 jours, avec décalage thermique au 21ème jour.

Arrêt du traitement, par suite d'absence de résultats sur la stérilité de la malade.

Mademoiselle L....., 14 ans.

Vient pour irrégularités du cycle.

Réglèe depuis trois mois, règles irrégulières et très peu abondantes de sang noir, légèrement douloureuses avec une hypertrophie mammaire depuis la puberté.

A l'examen gynécologique : col et vagin sains.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne.

On la met au NORETHINDRONE et on ne la revoit jamais.

Madame A....., 22 ans.

Vient pour irrégularités du cycle menstruel.

Premières règles à 15 ans, irrégulières, un mois 1/2 à 2 mois durant deux à trois jours, avec douleurs pré-menstruelles.

Un accouchement

Examen gynécologique : utérus myomateux rétroversé.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : lame ovulatoire au 14ème jour (?)

Sous NORETHINDRONE

Biopsie de l'endomètre : action oestrogène moyenne, sans aspect ovulatoire.

Non revue.

Madame L ....., 25 ans.

Vient pour des irrégularités du cycle.

Premières règles à 14 ans - cycle irrégulier de 28 à 35 jours - durant 6/7 jours, d'abord abondantes, puis traînantes, de sang rouge, légèrement douloureuses le premier jour.

Examen gynécologique normal.

Souffre au moment de l'ovulation et avant les règles depuis plusieurs mois.

Courbe thermique : décalage thermique tardif vers le 19ème jour du cycle.

Biopsie de l'endomètre : endomètre au stade folliculino-lutéinique, avec une surcharge oestrogénique nette.

Règles le 26 Octobre.

Mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Sous traitement donc, règles le :

- 29 Novembre
- 23 Décembre... durant 8 jours
- 11 Janvier.... durant 5 jours
- 31 Janvier.... durant 4 jours
- 22 Février.... durant 8 jours
- 31 Mars....... durant 5 jours
- 23 Avril...... durant 3 jours

Ce qui amène à suspendre la médication.

Madame H......, 30 ans.

Vient pour irrégularités du cycle menstruel.

Premières règles à 14 ans - cycle de 30 jours - durée 8 jours, douloureuses - un enfant -

A partir d'Octobre 1959, elle a un cycle qui s'allonge de 40 jours, avec des règles durant 8 jours, très abondantes, de sang rouge, légèrement douloureuses.

A l'examen clinique : utérus gros et dur. Elle présente un kyste mammaire.

Courbe thermique : décalage au 14ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire au 14ème jour, surcharge oestrogénique pré et post-ovulatoire.

NORETHINDRONE du 15 au 25ème jour.

Elle n'est pas revue.

Madame S....., 31 ans.

Vient pour des irrégularités du cycle menstruel.

Premières règles à 14 ans - cycle irrégulier de 30 à 40 jours. Règles durant 4 jours, peu abondantes, de sang noir, assez douloureuses avec des phénomènes douloureux au moment de l'ovulation.

Elle a eu 3 enfants, plus une fausse couche.

Courbe thermique : biphasique au 16ème jour du cycle.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire au 16ème jour et une surcharge oestrogénique pré et post-ovulatoire.

Examen clinique normal.

Règles le 10 Octobre 1959.

Mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour, elle commence, dès ce cycle, une grossesse et elle fait un avortement provoqué.

Madame K.....

Vient pour des irrégularités du cycle menstruel.

Premières règles à 16 ans - cycle très irrégulier, jusqu'à trois mois - règles durant 3/4 jours, de moyenne abondance, de sang rouge, indolores, avec gonflement prémenstruel.

Examen clinique normal.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans lame ovulatoire.

Ses dernières règles sont du 18 Juin 1960.

On lui fait un test de Soskin, qui fait apparaître ses règles le 18 Juillet.

On la met ensuite au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour. Sous traitement donc, elle a ses règles le 15 Août, de moyenne abondance.

Madame B....., 35 ans.

Vient pour oligoménorrhée depuis 2 ans, avec irrégularités du cycle.

Réglée à 10 ans - cycle de 33 à 40 jours - règles durant 2 jours, indolores.

Une grossesse en 1948.

Examen gynécologique : Col sain, polype de l'Exocol
Utérus gros et dur.

Règles le :

- 25 Février
- 16 Avril

ayant duré 6 jours, abondantes.

Pas de règles à la date du 30 Mai. Utérus non gravide ; douleurs abdominales.

Frottis vaginaux : action oestrogénique forte en plateau sans lame ovulatoire.

Courbe thermique : à 36°9 - sans décalage.

NORETHINDRONE pendant 10 jours.

Règles après 6 jours de traitement, ayant duré 3 jours, après un début difficile. Un peu douloureuses le premier jour.

Règles le 1er Juillet, cycle de 25 jours, ayant duré 4 jours. Peu abondantes, avec peu de caillots, non douloureuses, avec céphalées prémenstruelles.

Le cycle est biphasique dès le lendemain de la prise de L.G. 212 et reste au-dessus de 37° jusqu'aux règles qui sont survenues 48 heures après l'arrêt de la médication.

Le gonflement prémenstruel a diminué bien que le régime de restriction hydro-chlorurée n'ait pas été exactement suivie.

Continue le traitement.

Madame G....., 23 ans.

Vient pour des irrégularités du cycle menstruel depuis Août 1958.

Elle a eu ses premières règles à 14 ans - cycle irrégulier - durant 5 jours, très abondantes, sang rouge, avec caillots, indolores.

Antécédents : une grossesse en Août 1958 et, c'est depuis cette époque, qu'elle est mal réglée.

Examen clinique : utérus gros et dur.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans ovulation.

Règles le 9 Décembre 1959.

Mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour. Sous traitement donc, elle a ses règles le :

- 2 Janvier, durant 5 jours, de moyenne abondance, avec disparition des caillots et diminution du gonflement pré-menstruel.
- 2 Février, identiques aux précédentes.
- 3 Mars

Elle arrête le traitement et est réglée normalement en Avril puis, à nouveau, cycle irrégulier (sans traitement) - 1er Mai - 6 Juin.

Madame G...., 24 ans.

Vient pour irrégularités du cycle menstruel.

Premières règles à 14 ans, cycle irrégulier de 40 jours - durée 5 jours, de moyenne abondance, de sang rouge avec caillots, peu douloureuses.

Elle a eu une grossesse en 1957.

A l'examen, elle a un utérus un peu augmenté de volume.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Règles le 3 Juillet, durant 2 jours, puis retraînant et se prolongeant pendant 7 jours, très abondantes avec caillots, très douloureuses et avec gonflement pré-menstruel intense.

Elle a été mise au NORETHINDRONE

Règles le :

2 Août .... cycle de 23 jours, avec décalage au 17ème jour durée 6 jours ; règles étant apparues dès la fin du L.G. 212.

27 Août .... Cycle de 25 jours, règles ayant duré 5 jours avec décalage au 17ème jour du cycle.

25 Septembre ..... Cycle de 29 jours, donc règles ayant duré 7 jours avec un décalage au 21ème jour du cycle.

30 Octobre .... Cycle de 35 jours, règles ayant duré 6 jours avec un décalage thermique au 18ème jour du cycle.

5 Décembre .... Cycle de 35 jours, règles ayant duré 4 jours, sans décalage thermique.

14 Janvier .... Cycle de 39 jours, règles ayant duré 5 jours, avec un décalage au 29ème jour.

Madame D....., 28 ans.

Vient pour des irrégularités du cycle.

Premières règles à 15 ans - cycle variable de 28 à 35 jours - durée 8 jours, de moyenne abondance, de sang rouge, parfois douloureuses.

Accouchement normal en 1952.

Elle est vue en période d'aménorrhée, sans grossesse.

Courbe thermique : monophasique en-dessous de 37°

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

17 cétostéroïdes : 10 mg

Ses dernières règles sont du 15 Mai et on est en Décembre 1959.

Elle a été mise au NORETHINDRONE pendant 10 jours : réapparition des règles le 13 Janvier, après 10 jours de L.G. 212 (du 22 au 31 Décembre), suivi d'une piqûre de Prostigmine.

La courbe thermique monte à 37° le 22 Décembre jusqu'au 3 Janvier, puis redescend en-dessous de 37° jusqu'aux règles qui ont duré 9 jours.

Les règles suivantes sont le 8 Février 1960, après un cycle de 26 jours, ayant duré 5 jours, avec un décalage thermique à partir du 15ème jour. Elles ont été abondantes, sans caillot et non douloureuses.

Elle a ensuite ses règles le 6 Mars, après un cycle de 28 jours. Courbe thermique biphasique au 19ème jour. Elles ont duré 7 jours, elles ont été abondantes, sans caillot, et indolores.

Nouvelles règles le 4 Avril, après un cycle de 30 jours, avec un décalage au 16ème jour. Règles ayant duré 8 jours, moins abondantes, sans caillot, légèrement douloureuses.

Règles le 30 Avril, cycle de 26 jours, durée 7 jours, peu abondantes, sans caillot, mais douloureuses avec un décalage thermique au 15ème jour.

Règles le 26 Mai, avec un décalage au 13ème jour et également règles 4 jours après la fin du L.G. 212.

Ensuite, NORETHINDRONE du 15 au 25ème jour.

Règles le 22 Juin - cycle de 27 jours, avec un décalage thermique au 15ème jour. Règles normales ayant duré 7 jours.

Règles le 22 Juillet - cycle de 30 jours, avec décalage au 16ème jour. Règles normales, ayant duré 7 jours.

Ensuite, on a supprimé volontairement le traitement :

Règles le 23 Août - cycle de 32 jours avec un décalage thermique au 18ème jour - ayant duré 7 jours.

Mademoiselle V ....., 17 ans.

Vient pour des troubles des cycles depuis trois ans.

Puberté à 11 ans.

Cycle 18 jours, durant un à deux jours avec caillots.

Périodes d'aménorrhée fréquentes.

Examen gynécologique : normal.

Métabolisme - 15 %

Courbe thermique : biphasique.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire et action oestrogénique forte.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculino-lutéinique avec signes discrets de surcharge oestrogénique.

F.S.H. entre 5 et 30 Unités Souris.

17 Cétostéroïdes : 13,5 mg/24 heures.

17 Hydroxycort. : 6,3/24 heures.

<u>Sous NORETHINDRONE</u>

Règles le 20 Août .... avec décalage thermique au 14ème jour, n'ayant duré qu'une 1/2 journée, avec caillots.

Règles le 18 Septembre .... ayant duré une journée, avec décalage thermique au 15ème jour.

Continue le traitement.

Madame R ......, 41 ans.

Vient pour des cycles raccourcis (parfois tous les 10 jours) avec métrorragies de plus en plus rapprochées et d'abondance minime.

Réglée à 12 ans à intervalles très variables en moyenne de 10 à 15 jours. Règles durant un jour, peu abondantes, de sang rouge, avec tension mammaire.

3 grossesses + 2 fausses couches.

Examen gynécologique : leucorrhée à Tricho
Col cicatriciel
Utérus gros et dur.

Frottis vaginaux : action oestrogénique moyenne, en plateau, sans ovulation.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculinique intermédiaire sans ovulation ni lame.

Règles le 13 Mai, le 4 Juin, le 14 Juin.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour du cycle.

A revoir dans deux mois.

Sous NORETHINDRONE

Cycle de 25 jours, régulier. Règles durant 3 jours, assez peu abondantes.

Ensuite, le cycle est normal sans traitement, jusqu'en Décembre.

Puis, à partir de 1960, cycle raccourci de 22 jours avec règles identiques en Juin. Métrorragies pendant tout le mois.

Ensuite, cycle normal.

Règles le 17 Juillet, le 10 Août, le 5 Septembre, peu abondantes, 1/2 journée.

Madame L.S......, 22 ans.

Vient pour cycle raccourci - durée 20 jours, avec règles durant 7 jours très abondantes - puberté à 13 ans.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, en plateau, sans lame ovulatoire.

Examen clinique : utérus gros et dur, antóversé.

NORETHINDRONE

Du 14 au 24ème jour

Non revue.

Madame D ...., 34 ans.

Vient pour oligoménorrhée avec dysménorrhée.

Premières règles à 15 ans - cycle de 28 jours, durée 4 à 5 jours, peu abondantes, précédées de pertes rosées puis sépia, et durant une seule journée.

Courbe thermique : biphasique au 24ème jour.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, sans qu'il soit vue de lame ovulatoire.

Elle a été mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour :

Règles le 10 Septembre durant 3 jours - abondantes avec caillots, indolores.

Règles le 4 Octobre ayant duré 3 jours, abondantes.

Madame A ......, 25 ans.

Vient pour oligoménorrhée avec dysménorrhée secondaire à une infection génitale sévère.

Ablation de trompe et ovaire droit en 1956, pour salpingo-ovarite après abortum répétés.

En 1959, règles le :

- 1er Janvier
- 13 Janvier
- 4 Février
- 12 Février
- 25 Février

durant en moyenne 3 jours, très douloureuses, imposant le lit, peu abondantes et de sang rouge.

Examen gynécologique : Utérus augmenté de volume et douloureux à la mobilisation. Masse salpingienne à gauche.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, sans ovulation.

Courbe thermique : pas de décalage.

<u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour (règles le 25 Février)

Règles le 23 Mars .... Cycle de 26 jours, peu abondantes, non douloureuses, courbe thermique impossible à juger (grippe).

Règles le 18 Avril .... Cycle de 25 jours, ayant duré 2 jours, peu abondantes et douloureuses.

Règles le 19 Mai .... Cycle de 29 jours, ayant duré 1 jour, peu abondantes et douloureuses.

Devant la persistance des phénomènes douloureux : hystérectomie avec ablation de l'annexe gauche pour salpingo-ovarite très importante (15 Juin).

Madame K ......, 37 ans.

Vient pour <u>oligoménorrhée</u> avec sensation croissante de <u>gonflement</u>.

Réglée à 14 ans - règles durant un jour, très peu abondante, de sang noir, indolores.

3 grossesses

1 fausse couche

Règles le 29 Avril - durée 2 jours

Règles le 20 Mai - durée 1 jour

Examen gynécologique

Vaginite à Trichomonas - utérus antéversé et antéfléchi, augmenté de volume et dur.

Frottis vaginaux : action oestrogénique forte en plateau, sans ovulation.

<u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour.

Revue au 10ème jour du traitement et avant les règles suivantes :

La sensation de gonflement s'est accentuée. Le poids reste identique.

Non revue depuis.

Madame A ......, 41 ans.

Vient pour oligoménorrhée avec métrorragies parfois au 14ème jour.

Premières règles à 12 ans - cycle de 27/28 jours - durant 1/2 j. peu abondantes, sang pâle ou noir, non douloureuses.

Pas de grossesse.

Examen gynécologique : col et vagin sains - utérus fibreux, bosselé, avec myome de la corne droite.

Frottis vaginaux : action oestrogénique forte sans lame ovulatoire.

Règles le 18 Mai

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour

Depuis, règles normales tous les 28/29 jours, durant 4 à 5 jours, d'abondance normale, sans caillot ni douleur.

Madame B ......, 40 ans.

Vient pour oligoménorrhée + métrorragies de l'intermenstruum.

Premières règles à 11 ans - cycle de 30 jours - durant 2 jours, peu abondantes, de sang rouge, un peu douloureuses.

- deux grossesses
- une fausse-couche

Accuse, depuis 1952, des métrorragies de l'intermenstruum et saigne de plus au rapport ou spontanément à partir du 21-22ème jour du cycle.

Frottis cytologique : Classe II de Papanicolaou

Frottis vaginaux : action folliculinique forte en plateau, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Courbe thermique : monophasique

Règles le 1er Mai

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Sous traitement donc :

- règles le 4 Décembre .... avec décalage thermique au 21ème jour
- règles le 1er Janvier ...... durée 4 jours, plus abondantes qu'avant, sans caillot, sans douleurs abdominales, mais céphalées.
- règles le 27 Janvier .... décalage au 17ème jour - durée 4 jours moins abondantes, sans caillot ni douleur.
- règles le 22 Février .... avec décalage au 16ème jour, moins abondantes, mais non douloureuses.

Mademoiselle C ....., 20 ans.

Vient pour oligoménorrhée + dysménorrhée primaire.

Premières règles à 12 ans 1/2 - cycle régulier de 26 à 29 jours.

Règles durant 1 à 2 jours, peu abondantes, de sang rouge, douloureuses le premier jour avec un gonflement prémenstruel intense.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action folliculinique forte, sans lame ovulatoire.

- Règles le 7 Juin

Mise au NORETHINDRONE du 15ème au 25ème jour :

- Règles (sous traitement donc) le 7 Juillet, ayant duré 4 jours, de moyenne abondance, sang rouge, douloureuses.

Elle a un décalage thermique au 23ème jour, sur un cycle de 30 jours.

- Règles le 5 Août, durant 4 jours, moins abondantes, de sang rouge, douloureuses, sans décalage thermique.

- Règles le 5 Septembre 1960 (sans traitement), durant 4 jours, plus abondantes, surtout le premier jour, de sang rouge, non douloureuses.

Elle n'a pas pris sa température.

- Règles le 7 Octobre (sans traitement), durée 4 jours, plus abondantes, mais excessivement douloureuses.

Elle reconnaît qu'elle a plus souffert sans médicament, qu'avec le traitement.

Madame D......, 34 ans.

Vient pour hyponénorrhée - cycle 30 jours - règles très peu abondantes.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec une lame ovulatoire au 18ème jour - surcharge oestrogénique post-ovulatoire.

Examen clinique : utérus augmenté de volume et induré.

Mise au NORETHINDRONE

Elle ne l'a pas pris.

Madame C ......, 31 ans.

Vient pour oligoménorrhée - règles traînantes avec métrorragies au 14ème jour.

Premières règles à 13 ans - cycle 28 jours - durant 1 jour, puis traînantes. Peu abondantes, non douloureuses.

2 grossesses.

Examen gynécologique : col et vagin sains - utérus normal, cul-de-sac gauche sensible sans masse perçue.

Frottis vaginaux : Evolution cyclique avec lame ovulatoire tardive au 17ème jour et nette surcharge oestrogénique.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Règles le 10 Juillet.	Cycle de 28 jours, durée 5 jours, plus abondantes, indolores.
Règles le 8 Août	durée 5 jours, un peu douloureuses. Disparition du gonflement pré-menstruel.
Règles le 1er Septembre ...	durée 2 jours, peu abondantes, avec tension pré-menstruelle.

Madame B ...., 35 ans.

Vient pour oligoménorrhée avec dysménorrhée secondaire.

Premières règles à 12 ans 1/2 - cycle de 30 jours - durée 1 jour, peu abondantes, sang noir, douloureuses la veille et le premier jour.

- 0 grossesse
- 2 fausses-couches (traumatiques)

Examen gynécologique : leucorrhée légère

T.V. R.A.S. (utérus un peu gros)

Oligoménorrhée depuis un an avec dysménorrhée

Douleurs abdominales nocturnes depuis 2 ans, 10 jours avant les règles et jusqu'à celles-ci.

Frottis vaginaux : évolution cyclique avec lame ovulatoire tardive vers le 18ème jour, avec surcharge oestrogénique pré et post-ovulatoire.

Règles le 8 Mars .... durant un jour, peu abondantes, douloureuses, avec gonflement prémenstruel et péri-ovulatoire.

Règles le 31 Mars .... durant 3 jours, plus abondantes, douloureuses, avec gonflement prémenstruel et péri-ovulatoire.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour :

Règles le 28 Avril .... Cycle de 29 jours, règles durant 2 jours, peu abondantes, sang noir, peu douloureuses.

Règles le 22 Mai .... Cycle de 25 jours, règles durant 2 jours 1/2 plus abondantes, sang rouge, non douloureuses, persistance du gonflement prémenstruel et péri-ovulatoire.

Madame B ......, 33 ans.

Vient pour hypoménorrhée depuis 1957.

Premières règles à 13 ans - cycle 30-31 jours - durée 4/5 jours, très peu abondantes, de sang pâle, avec bouffées de chaleur et congestion mammaire et abdominale + + + +

deux grossesses,

deux fausses-couches.

Examen gynécologique : col sain avec leucorrhée légère
utérus antéversé, antéfléchi.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec surcharge oestrogénique nette, avec lame ovulatoire.

Règles le 16 Avril : durée trois jours, peu abondantes.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour

Règles le:

12 Mai, cycle de 26 jours, durée 4 jours, abondance identique, non douloureuses, de sang rouge et sans caillot, mais apparition, après les règles, d'une masse du quadrant supéro-externe du sein droit, mobile sur les plans superficiels et profonds, non douloureuses, ne variant pas de volume sans adénopathie. Ablation conseillée.

Mademoiselle V ...... Clotilde 14 ans 1/2

Vient pour dysménorrhée intense primaire.

Premières règles à 11 ans 1/2 - cycle de 30 jours - durée 10 jours, abondantes, de sang rouge, douloureuses deux jours avant les règles et pendant huit jours.

Examen clinique : normal

Courbe thermique : biphasique au 20ème jour

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Traitement NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour

Non revue.

Madame J ...., 21 ans.

Vient pour dysménorrhée primaire.

Premières règles à 12 ans - tous les 22 à 24 jours durant 3 jours, peu abondantes, de sang noir, avec caillots.

Douleurs les deux premiers jours avec gonflement.

Examen gynécologique : normal

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans ovulation.

Biopsie de l'endomètre : surcharge oestrogénique isolée et prolongée.

NORETHINDRONE

Non revue.

Madame L ......, 38 ans.

Vient pour dysménorrhée primaire

Premières règles à 13 ans - cycle tous les 28 jours - durée 3 jours, très abondantes, de sang rouge, avec douleurs abdominales et surtout émi-crânienne gauche.

A l'examen gynécologique, elle a un utérus gros et fibreux. On lui fait un dosage de F.S.H. qui est normal : entre 5 et 25 Unités.

Dosage des 17 céto : 6,4

Courbe thermique : biphasique au 17ème jour

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans qu'il soit vue de lame ovulatoire.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour du cycle.

N'est pas revenue.

Mademoiselle La ......, 17 ans.

Vient pour dysménorrhée primaire.

Premières règles à 13 ans - cycle de 28 à 31 jours - durant 4/5 jours, sang très foncé, douloureuses ++++ la veille et le premier jour avec douleurs au milieu du cycle.

Pas de grossesse.

Examen gynécologique : vagin sain - T.R. rien à signaler.

Frottis vaginaux : action oestrogénique forte sans lame ovulatoire.

Courbe thermique : monophasique.

Règles le 5 Mars 1959

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Règles le 31 Mars .... Cycle de 26 jours avec décalage thermique au 15ème jour - durée 3/4 jours, d'abondance restreinte, non douloureuses.

Règles le 24 Avril .... Cycle de 28 jours, avec décalage au 15ème jour. Règles plus abondantes, avec douleurs modérées 4 jours avant, ayant duré 2 à 3 jours mais les règles n'ont pas été douloureuses.

Toujours sous traitement :

Règles le 25 Mai .... cycle de 28 jours, règles non douloureuses, durée 4 jours, d'abondance normale.

Règles le 22 Juin .... cycle de 28 jours, règles douloureuses le premier jour, durée 4 jours, d'abondance normale.

Revue en Mars 1960, bien réglée depuis tous les 28/30 jours. Règles d'abondance normale et sans douleur.

Madame P ...., 38 ans.

Vient pour dysménorrhée secondaire.

Cycle de 33 jours, durant 5 jours.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans aspect ovulatoire.

Sous NORETHINDRONE :

Règles le 17 Juillet .... durant 4 jours, de sang rouge, sans caillot, non douloureuses.

Règles le 14 Août .... durant 4 jours, de sang rouge, sans caillot, sans douleurs.

A noter : n'a pris qu'un comprimé de NORETHINDRONE au lieu de 2.

Madame B ...., 29 ans.

Vient pour une dysménorrhée secondaire.

Premières règles à 12 ans - cycle de 30 jours - règles durée 5 jours, avec douleurs excessivement intenses, abondantes, de sang rouge.

L'examen montre un utérus normal - kyste fonctionnel de l'ovaire droit, de volume variable suivant le cycle.

Courbe thermique : pas de décalage.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, en plateau, sans lame ovulatoire.

Elle a été mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour du cycle et elle a un cycle régulier de 30 jours (sous traitement), avec disparition de la dysménorrhée et du kyste fonctionnel.

Madame B ......, 28 ans.

Vient pour dysménorrhée secondaire + myome

Premières règles à 11 ans - cycle irrégulier de 30 à 45 jours, ou plusieurs mois - durée 6 jours, assez abondantes, de sang rouge, douloureuses le premier jour.

Elle a une grossesse en 1956.

A l'examen clinique : utérus augmenté de volume.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte en plateau, sans lame ovulatoire.

Elle a été traitée sans succès par le STENANDIOL, le SYNERGON et les Androgènes.

Règles le 11 Mai - durée 5 jours.

Mise au NORETHINDRONE elle a ensuite ses règles le :

- 9 Juin .... cycle de 28 jours, durée 4 jours, moyenne abondance et de sang rouge.
- 7 Juillet .... cycle de 28 jours - durée 3 jours, moins abondantes, non douloureuses, avec diminution du gonflement abdominal et mammaire pré-menstruel.
  A l'examen clinique, le myome n'a pas grossi.
- 4 Août .... cycle de 28 jours - durée 4 jours, de sang rouge, non douloureuses, sans gonflement.
- 1er Septembre .... cycle de 28 jours, de même caractère.
  A l'examen clinique, le myome a un peu diminué.

Mademoiselle D ...., 22 ans.

Vient pour des douleurs inter-menstruelles et dysménorrhée secondaire.

Règles tous les 30 jours, durant 3 jours, avec caillots et douloureuses, avec gonflement mammaire pré-menstruel.

Courbe thermique : biphasique avec décalage au 17ème jour

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire entre le 16ème et le 20ème jour, et surcharge oestrogénique.

Elle a été mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour

Règles le 10 Février et ensuite, le 7 Mars durant 3 jours, d'abondance normale, avec moins de caillots, non douloureuses.

Disparition des douleurs inter-menstruelles.

Règles ensuite le 3 Avril, durant 2 jours, moins abondantes, sans caillot, sans douleur.

Le gonflement mammaire a rétrocédé.

Mademoiselle M ...., 29 ans.

Vient pour dysménorrhée secondaire.

Premières règles à 11 ans - cycle de 27/28 jours - durée 3/4 jours, avec caillots, sang noir et douloureuses.

Depuis un an, cycle raccourci à 24 jours.

Souffre 5 jours avant les règles, surtout à gauche et avec une dysménorrhée intense.

Courbe thermique : décalage au 14ème jour.

Cycle de frottis : une évolution cyclique avec lame ovulatoire au 14ème jour et une surcharge oestrogénique pré et post-ovulatoire.

Mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour, ce qui entraîne une amélioration très nette de sa dysménorrhée, dans les cycles suivants.

Madame C ...., 35 ans

Vient pour dysménorrhée primaire, avec expulsion pseudo-membraneuse.

Premières règles à 13 ans - cycle de 27 à 33 jours - durant 4 jours, abondantes, de sang rouge, douloureuses.

Une grossesse en 1946 ; stérilité secondaire.

Examen gynécologique : col et vagin sains - utérus augmenté de volume.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculino-lutéinique avec surcharge oestrogénique et ovulation tardive (20ème jour environ).

Expulsion de débris pseudo-membraneux à chaque règles.

Réglée le 5 Avril 1959

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour du cycle.

Règles le 2 mai .... cycle de 26 jours, avec décalage au 17ème jour, sans débris membraneux.

Règles le 28 Mai ...... cycle de 26 jours, avec sang d'abord marron (2 à 3 heures), puis rouge normal, sans caillots, sans débris pseudo-membraneux, non douloureuses.

Règles le 22 Juin ..... cycle de 26 jours, avec règles de 3 jours normales.

Pas de grossesse.

Madame de la Ville M ...., 30 ans.

Vient pour irrégularités du cycle avec dysménorrhée primaire.

Premières règles à 15 ans - cycle de 30 à 35 jours - durant 1/2 journée, de sang rouge, douloureuses ++++ lombaires et abdominales apparaissant 15 jours avant les règles et jusqu'à elles.

Pas de grossesse.

Examen gynécologique : col et vagin sains - utérus antéversé et antéfléchi - ovaire droit augmenté de volume et sensible.

Frottis vaginaux : évolution cyclique avec lame ovulatoire au 16ème jour et surcharge oestrogénique pré et post-ovulatoire.

Courbe thermique : cycle biphasique au 16ème jour.

Règles le 16 Avril 1959.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

A écrit que tout était rentré dans l'ordre. Bien réglée depuis.

Madame O ......, 38 ans.

Vient pour une ménorragie au cours du cycle.

Premières règles à 10 ans avec cycle de 26 à 27 jours durant trois jours.

Courbe thermique : monophasique

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, sans aspect ovulatoire.

D'abord traitée par la Progestérone-Retard :

Cycle de 30 jours, sans aspect biphasique.

Traitée ensuite par NORETHINDRONE + Oestradiol :

Règles le 18 Janvier
18 Février
19 Mars

durée 4 jours, d'abondance normale, avec un peu de caillots, mais indolores avec décalage thermique pendant ces 3 mois.

Arrêt du traitement.

Sans NORETHINDRONE :

Règles le 18 Avril
le 16 Mai

sans décalage thermique.

Madame P ......, 34 ans.

Vient pour métrorragie au cours du cycle.

Premières règles à 13 ans - cycle de 28 jours - durée 3 jours, sang rouge, indolores.

Biopsie de l'endomètre : action oestrogénique intermédiaire, sans aspect typiquement ovulatoire.

Règles le 25 Janvier
le 3 Mars
durant trois jours.

<u>NORETHINDRONE</u> :

N'a pris ni son médicament, ni sa température.

Madame L ...., 35 ans.

Vient pour des métrorragies au milieu du cycle.

Deux accouchements

Premières règles à 13 ans.

Cycle irrégulier de 35 à 40 jours durant 4 à 5 jours. Douleurs le premier jour, avec gonflement pré-menstruel.

Courbe thermique : décalage au 18ème jour.

Cycle de frottis : action hypo-oestrogénique, sans lame ovulatoire.

<u>Avant NORETHINDRONE</u> :

Persistance des métrorragies sous Progestérone-Retard (Pharlon) + Oestradiol-Retard 125 mg.

<u>Sous NORETHINDRONE</u> :

+ Oestradiol

Règles le 8 Mars, 4 jours après cessation du L.G. 212, sans métrorragies.

Continue le traitement.

N'a pas été revue depuis.

Madame P ......, 35 ans.

Vient pour des métrorragies au cours du cycle.

Premières règles à 14 ans - cycle de 28 jours - durée 4 jours - douloureuses le premier jour.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : image d'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre.

<u>NORETHINDRONE</u> :

Règles le 2 Juillet, normales, non douloureuses, d'évolution habituelle, c'est-à-dire, assez peu. Sans caillot, pour les cycles d'Août et Septembre.

Depuis Septembre, sans traitement, règles un peu douloureuses.

Continue le traitement.

Madame R ......, 37 ans.

Vient pour des <u>hémorragies péri-ovulatoires</u>.

Premières règles à 13 ans 1/2 - cycle de 23 à 25 jours - durant 2 jours, peu abondantes, de sang rouge et indolores.

A l'examen clinique : utérus augmenté de volume et induré.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte avec une lame ovulatoire.

Dernières règles le 14 Février 1960.

<u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour. Elle a ses règles ensuite le :

11 Mars .... elle n'a pas d'hémorragie péri-ovulatoire, mais elle commence à perdre le 8 Mars.

Ensuite, aménorrhée - elle commence une grossesse.

Température en plateau, au-dessus de 37°.

Elle fait un avortement provoqué.

Madame T ...., 24 ans.

Vient pour des ménorragies.

Premières règles à 13 ans - cycle de 28 jours - durée 8/10 jours, très abondantes, de sang rouge, avec caillots et un peu douloureuses.

A l'examen : utérus petit, rétroversé, très douloureux.

Elle a été traitée en ville par le Benzogynoestryl.

Courbe thermique : biphasique au 26ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec une lame ovulatoire tardive au 26ème jour du cycle, avec une grosse surcharge oestrogénique pré et post-ovulatoire.

<u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour.

Elle n'a jamais été revue.

Madame B ...... Claire 42 ans.

Vient pour des ménorragies.

Premières règles à 13 ans, mal réglée depuis un an, règles durant 5/6 jours, de sang rouge et un peu douloureuses.

2 grossesses.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte en plateau, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : image d'hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre.

Mise au <u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour. Règles ensuite le :

27 Mai .... abondantes et douloureuses
29 Juin .... très abondantes (hémorragie) malgré les vaso-constricteurs et les coagulants.
On est obligé de lui faire un curetage hémostatique.

Madame R ...... 44 ans.

Vient pour métrorragies.
Premières règles à 15 ans
Cycle de 25 à 30 jours, durée trois jours, avec gonflement pré-menstruel.
Biopsie de l'endomètre : endomètre de surcharge oestrogénique, où l'ovulation ne peut pas être affirmée.

<u>NORETHINDRONE</u> :

Non revue.

Mademoiselle L ...... Andrée 24 ans.

Vient pour des métrorragies continuelles.
Premières règles à 14 ans, cycle de 32 jours. Auparavant, les règles durent 5/6 jours, très abondantes, de sang rouge, avec caillots, douloureuses le premier jour et, depuis 4 mois, elle présente des troubles des règles qui sont très abondantes, avec des métrorragies persistant souvent pendant tout le cycle.
Elle a eu une biopsie de l'endomètre, qui a montré un endomètre au stade folliculino-lutéinique.
Elle a eu un cycle de frottis : action oestrogénique forte, en plateau, sans ovulation ni lutéinisation.

Elle a une courbe thermique monophasique.

On la met au <u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour du cycle et on ne l'a jamais revue.

Madame C ...., 29 ans.

Vient pour des méno-métrorragies récentes.

Premières règles à 14 ans - cycle de 40 jours - durée 5 jours, de moyenne abondance, de sang noir avec quelques caillots, douloureuses les 3 premiers jours, avec gonflement mammaire et abdominal.

Pas de grossesse.

Examen gynécologique : douleurs abdominales avec pesanteurs nocturnes. Leucorrhée modérée. Col sain, utérus antéversé et antéfléchi, non douloureux.

Frottis vaginaux : action oestrogénique forte sans lame ovulatoire.

Règles le 26 Mai n'ayant pas cessé le 15 Juin, sans douleur ni fièvre, avec sang noirâtre d'origine utérine. Au T.V. utérus petit, pas de masses annexielles.

Traitement : Methergin.

<u>NORETHINDRONE</u> : à commencer de suite pendant 10 jours.

Arrêt des métrorragies.

L.G. 212 à continuer le cycle suivant.

Règles le 3 Juillet
le 25 Juillet
le 26 Août

durée 8 jours, sang noir.

le 28 Septembre

règles normales, avec douleurs lombaires.

Madame F ...., 24 ans.

Vient pour <u>stérilité</u> primaire.

Premières règles à 14 ans - cycle de 27 à 29 jours - durée 5 jours, abondantes, avec caillots, douloureuses la veille et le premier jour.

Courbe thermique : décalage au 20ème jour du cycle.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec une lame ovulatoire au 20ème jour et une surcharge oestrogénique nette pré et post-ovulatoire.

Elle est traitée par le <u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour du cycle.

Elle a ses règles le 30 Octobre et elle commence une grossesse aussitôt après.

Sa température est en plateau depuis le 15 Novembre.

Elle a une grossesse d'évolution normale et elle accouche, en Août 1960, d'un garçon bien portant, sans aucun signe de malformation.

Madame T.M. ...., 22 ans.

Vient pour <u>stérilité</u> secondaire.

Premières règles à 13 ans - cycle tous les 28 jours - durée 5 jours, de moyenne abondance, de sang rouge et moyennement douloureuses.

Elle a fait une fausse couche spontanée ?

Examen clinique : utérus antéversé, antéfléchi avec un ovaire droit augmenté de volume.

Courbe thermique : biphasique au 15ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire vers le 15ème jour, et une surcharge oestrogénique péri-ovulatoire.

Règles le 4 Novembre 1959

Mise au <u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 21ème jour. Sous traitement donc, elle a ses règles le :

- 2 Décembre .... durant 6 jours, moins abondantes, avec disparition des douleurs.

- 30 Décembre .... durant 3 jours, moins abondantes, avec disparition des douleurs péri-ovulatoires.
- 26 Janvier .... durant 6 jours, d'abondance normale, mais elle continue à souffrir le premier jour du cycle.
- 25 Février .... avec décalage thermique au 15ème jour. Elle commence dès lors une grossesse dont l'évolution est normale.

On lui fait un bilan hormonal qui montre une insuffisance oestrogénique qui est traitée par le Distilbène.

L'évolution de sa grossesse est normale et elle est sur le point d'accoucher.

Accouchement normal le 22 Novembre, à 8 mois 1/2 d'un garçon pesant 2.250 g. Pas de malformation.

Madame G........, 30 ans.

Stérilité primaire chez une femme mariée depuis 8 ans, présentant des irrégularités du cycle allant jusqu'à un mois 1/2 à 2 mois.

Premières règles à 13 ans - cycle de 45 à 60 jours - durée 5 jours. sang rouge, sans caillot, tension mammaire.

Examen gynécologique : col sain, utérus un peu gros, annexes non perçues.

Frottis vaginaux : action oestrogénique faible (entre 10 et 20 %) sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Courbe thermique : monophasique à 36°5.

Règles le 10 Février 1959

Traitement :

Cycloestrol à 1 mg pendant 14 jours,
NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Pas de retour des règles : réaction biologique positive.

BILAN HORMONAL DE LA GROSSESSE :

Frottis : Pycnose .... 15 %
Eosinophile ...... 10 %
GBS .... 21 mg pour 31
PG .... 9 mg pour 11
Phénols .... 750 pour 210
17 Céto .... 9,4 mg
Créatinine 0,88

Mise au traitement hormonal (DISTILBENE + PROGESTERONE injectable).

Evolution satisfaisante (je n'ai pas osé continuer le NORETHINDRONE au cours de la grossesse : cf publication de Wilkins).

Evolution de la grossesse - insuffisance hormonale traitée par le Distilbène et la Progestérone. Accouchement le 12 Janvier 1960, d'une fille absolument normale.

Madame R ...., 26 ans.

Vient pour stérilité primaire.

Premières règles à 14 ans - cycle de 21 jours - durée 8 jours.

Courbe thermique : biphasique au 17ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec lame ovulatoire entre le 15ème et le 18ème jour, avec surcharge oestrogénique péri-ovulatoire.

Hystérographie : inspection utérine normale, avec aspect monoliforme des trompes sans passage péritonéal.

Elle accuse d'ailleurs des douleurs au moment de l'ovulation.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour :

Règles le 14 Septembre.

le 9 Octobre - cycle de 26 jours, ayant duré 4 jours. Règles un peu moins abondantes, sans douleurs ovulatoires avec décalage thermique non certain, avec règles toujours douloureuses.

le 4 Novembre - cycle de 26 jours, durée 4 jours, règles de même caractère, avec douleurs pré-menstruelles (apparition des règles dès la fin du NORETHINDRONE.)

Madame L......., Solange 25 ans.

Vient pour stérilité primaire.

Premières règles à 16 ans - cycle de 28 jours - durée une journée, très peu abondantes, de sang clair, avec douleurs 8 jours avant.

Ascite essentielle des jeunes filles à l'âge de 17 ans.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, en plateau, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Courbe thermique : monophasique.

Une hystérographie a montré un infantilisme utérin-notable avec possibilité de synéchie.

Elle a été mise, en Mai 1959, au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour et, sous cette thérapeutique, on obtient un cycle régulier tous les 30 jours - règles durant 1 à 2 jours, peu abondantes (la malade ne se garnit pas), douloureuses le premier jour et de sang noir.

Malgré la poursuite de cette thérapeutique, aucune grossesse n'a été obtenue mais il faut signaler :

1 - l'état hystérographique de la cavité utérine.

2 - La sténose tubaire à l'insuflation.

Madame L......., 34 ans.

Vient pour <u>stérilité primaire</u>.

Premières règles à 14 ans, puis aménorrhée de deux ans.

Depuis, elle est réglée tous les 28 jours, durée 8 jours, très abondantes, de sang rouge avec caillots, douloureuses le premier jour.

Elle a, une fois sur deux, une hémorragie au 14ème jour du cycle avec douleurs mammaires.

L'examen clinique montre un utérus un peu augmenté de volume.

Biopsie de l'endomètre : action oestrogénique forte, sans aspect ovulatoire.

Au point de vue hystérographie : morphologie utéro tubaire normale.

<u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour.

N'est pas revue.

Madame T ...., 28 ans.

Vient pour <u>stérilité primaire</u>.

Premières règles à 13 ans - cycle de 28 jours - durée 4 jours, très peu abondantes, de sang rouge, douloureuses un mois sur deux.

Examen clinique normal.

Courbe thermique : décalage au 21ème jour du cycle.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

Règles le 24 Juin 1960.

Mise au <u>NORETHINDRONE</u>

N'a pas encore été revue.

Madame N........., 25 ans.

Vient pour stérilité primaire - premières règles à 12 ans - cycle de 30 jours, durée 3 jours - règles légèrement douloureuses le premier jour.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : stade folliculinique intermédiaire, sans ovulation.

F.S.S.H. : entre 5 et 25 U.S.

17 Céto : 10,5 mg/24 heures.

SOUS NORETHINDRONE

Règles le 18 Septembre

17 Octobre avec décalage thermique au 17ème jour.

16 Avril

en Janvier - cycle de 28 jours avec décalage au 15ème jour.

La régularisation du cycle n'a pas permis d'obtenir une grossesse, mais il existe un facteur marital.

Madame B......., 35 ans.

Vient consulter pour stérilité primaire.

Premières règles à 12 ans.

Cycle de 25 à 29 jours, durée 4/5 jours - règles douloureuses au début.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans aspect ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : action oestrogénique isolée et prolongée, sans ovulation ni lutéinisation.

SOUS NORETHINDRONE

Décalage au 17ème jour du cycle.

Arrêt du traitement, étant séparée de son mari.

Madame L...... 32 ans.

Vient pour stérilité secondaire (un accouchement en 1953 - une fausse couche en 1959).

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans lame ovulatoire.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour.

Règles le :

1er Mai .... avec décalage au 15ème jour.

26 Mai .... durant 5 jours, moins abondantes, sans caillots, disparition de la tension pré-menstruelle.

22 Juillet .... pas de caillots - durée 3 jours 1/2, moins longues - décalage thermique au 14ème jour.

A continué le traitement.

Actuellement, grossesse.

Madame C......., 30 ans.

Vient pour des avortements à répétition

Premières règles à 9 ans 1/2, cycle tous les 28 jours, durant 3 jours puis traînant 8 jours, de moyenne abondance, avec caillots, douloureuses la veille et le premier jour.

Une fausse-couche de 2 mois 1/2 en 1958.

Une fausse-couche spontanée de 3 mois 1/2 en 1959.

Courbe thermique : monophasique.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte en plateau, sans lame ovulatoire.

Règles le 12 Mai 1960.

NORETHINDRONE du 14ème au 24ème jour.

Règles le 7 Juin, avec un décalage au 23ème jour.

Température en plateau à 37°

Depuis, elle commence une grossesse.

Un bilan hormonal pratiqué, montre une hyperandrogénie (17 céto à 18 mg) et, malgré le traitement, elle fait une fausse-couche, le 4 Septembre.

Madame M........., 21 ans.

Vient pour des avortements à répétition.

Premières règles à 13 ans - cycle de 30 à 38 jours - durée 5 jours, de moyenne abondance, avec caillots, indolores.

Première fausse-couche spontanée de deux mois 1/2 en Décembre 1958.

Deuxième fausse-couche de un mois 1/2 en Juillet 1959.

Courbe thermique : biphasique, avec décalage au 21ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec une lame ovulatoire au 20ème jour, avec une nette surcharge oestrogénique et lame pré et post-ovulatoire.

Mise au NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour, elle a ses règles le 12 Novembre et elle commence, d'emblée, une grossesse qui se caractérise, par une insuffisance oestrogénique avec hyperandrogénie.

Elle est traitée par le Distilbène et Cortancyl.

Elle accouche normalement en Août 1960, d'un garçon bien portant, et sans aucune malformation.

Madame C........, 31 ans.

Vient pour raccourcissement du cycle menstruel chez une femme porteuse d'un myome.

Premières règles à 13 ans - cycle de 19 jours depuis 6 mois, règles très abondantes, sang rouge, avec caillots, indolores.

3 grossesses dont une gemellaire

2 fausses-couches.

Examen gynécologique : leucorrhée modérée - Utérus avec myome de la corne droite entraînant bascule utérine à droite - cul de sac gauche souple.

Biopsie de l'endomètre : au 15ème jour d'un cycle de 19 jours : stade folliculinique intermédiaire avec signes modérés de surcharge oestrogénique sans ovulation ni lutéinisation.

17 Cétostéroïdes : 6,6 mg/24 heures.

Règles le :

1 Janvier 1959

19 Janvier 1959

7 Février 1959

<u>NORETHINDRONE</u> du 14 au 24ème jour du cycle. Règles :

du 7 au 12 Mai

du 2 au 7 Juin

d'abondance normale, de sang rouge, non douloureuses.

du 28 Juin au 2 Juillet

d'abondance normale - courbe thermique offrant un décalage au 17ème jour.
Pas de modification du myome.

Madame D. B.........., 32 ans.

Vient pour irrégularités du cycle avec fibrome.

Premières règles à 14 ans 1/2 - vient pour fibrome avec ménorragie - règles irrégulières.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans lame ovulatoire.

Biopsie de l'endomètre : action oestrogénique isolée et prolongée.

Examen gynécologique : myome de la taille d'une petite mandarine, avec un kyste fonctionnel de l'ovaire droit.

SOUS NORETHINDRONE

Règles tous les 28 jours avec syndrome douloureux au moment de l'ovulation. Après arrêt du traitement, ménorragie en Juillet.

Madame M...... 39 ans.

Vient pour fibromyome utérin.

Premières règles à 12 ans - cycle de 28 jours - durée 4/5 jours, de moyenne abondance, de sang un peu noir, indolores, depuis 7 ans. N'a jamais eu de grossesse.

Antécédents : une tuberculose pulmonaire.

L'examen montre un utérus polyfibromateux et un peu sensible.

Cycle de frottis : action oestrogénique forte, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.

D'abord traitée par les androgènes. On arrête par suite de signes de virilisation et un raccourcissement du cycle menstruel (à 20 jours).

Elle est donc traitée, à ce moment-là, par le NORETHINDRONE.

Règles le 5 Septembre, puis le 6 Octobre, c'est-à-dire un cycle de 31 jours, avec des règles durant 4 jours - décalage thermique au 17ème jour du cycle.

Elle a ensuite ses règles le :

2 Novembre .... donc un cycle de 27 jours, règles durant 3 jours, avec un décalage thermique au 20ème jour.
Ses règles sont d'abondance moyenne, de sang noir au début et à la fin, avec quelques caillots et non douloureuses.

Il n'y a aucune modification du myome sous NORETHINDRONE. On continue donc la thérapeutique. Elle a ensuite ses règles le :

29 Novembre .... durée 4 jours, très douloureuses.

25 Décembre .... (sans NORETHINDRONE) - indolores.

20 Janvier .... avec 8 jours de NORETHINDRONE - un peu douloureuses.

18 Février .... toujours avec 8 jours de NORETHINDRONE - et toujours un peu douloureuses.

13 Mars .... sous la même posologie, les règles sont identiques.

A l'examen, son fibrome a un peu grossi. L'utérus est dur et bosselé.

Madame C ...., 25 ans.

Vient pour maladie de Reclus, s'accompagnant de douleurs mammaires intenses.

Premières règles à 13 ans 1/2 - cycle de 28 jours - durant 7 jours, non douloureuses et de sang rouge.

Examen clinique normal.

Courbe thermique : biphasique au 20ème jour.

Cycle de frottis : évolution cyclique avec une lame ovulatoire au 20ème jour et une surcharge oestrogénique massive tout au long du cycle.

Règles le 22 Janvier 1960.

Elle est mise au NORETHINDRONE : cycle de 29 jours. Le gonflement mammaire a disparu sous traitement.

Elle a eu ensuite ses règles le :

24 Février

26 Mars durée 5 jours, d'abondance normale, légèrement douloureuses et sans caillot, avec un décalage 10 jours avant.

Le gonflement mammaire a disparu.

Le traitement a été arrêté ensuite et, à nouveau, réapparition des phénomènes mammaires.

Madame R ...., 37 ans.

Vient pour des douleurs abdominales.

Cycle de 28 jours, durée 4 jours avec caillots - très douloureuses.

Cycle de frottis : action oestrogénique moyenne, sans lame ovulatoire.

SOUS NORETHINDRONE

Règles le 9 Avril

Règles le 4 Mai cycle de 27 jours - durée 5 jours, de moyenne abondance, avec décalage au 15ème jour. Règles douloureuses le premier jour comme d'habitude ; toujours caillots.

Règles le 29 Mai, cycle de 26 jours, d'aspect identique.

Frigidité non améliorée par le NORETHINDRONE.

Madame D......., 27 ans.

Vient pour des douleurs abdominales au cours du cycle qui ont fait porter le diagnostic de salpingite et qui ont été traitées, sans succès, par les antibiotiques.

Premières règles à 14 ans - cycle 30 jours - durant 4 jours, normales, non douloureuses, mais douleurs bilatérales abdominales au cours du cycle avec dyspareunie.

Examen gynécologique : leucorrhée légère, col sain, utérus de volume normal en position normale, annexes non perçues. Douleurs nettes du cul de sac gauche.

Biopsie de l'endomètre au 27ème jour : stade folliculinique intermédiaire sans ovulation ni lame.

Règles le 26 Février 1959.

NORETHINDRONE du 14 au 24ème jour. Règles le :

21 Mars .... Cycle de 30 jours - courbe thermique ; biphasique au 16ème jour.

4 Avril .... Cycle de 14 jours - erreur de posologie par la malade qui a continué le médicament après les règles. La courbe thermique est monophasique et il ne s'est pas produit d'ovulation.

8 Mai .... Cycle de 35 jours, sous traitement normal de NORETHINDRONE avec décalage au 23ème jour du cycle.

Continue le traitement.

MALADES TRAITES PAR LE NORETHINODREL

Les malades ont reçu, par voie orale, un comprimé matin et soir de Norethinodrel dosé à 5mg d'éthinyl oestrenolone, associé à une faible quantité d'oestrogènes.

Le traitement a été prescrit du 14° au 24° jour du cycle.

*
* *

R E S U L T A T S

A- Nous avons traité avec le Norethinodrel six malades pour des AMENORRHEES secondaires datant de 7 à 30 mois. Selon les résultats des examens biologiques, nous avons pu classer ces malades en trois groupes:

- Deux malades avaient une imprégnation oestrogénique faible sans évolution cyclique ni ovulation: la première fut pendant les deux premiers mois de traitement réglée régulièrement, il s'agissait pourtant d'une femme aménorrhéique depuis 2 ans ½ dont les frottis étaient du type sub-atrophique. Depuis, la malade a été perdue de vue.

Le traitement de la deuxième malade a dû être arrêté dès le premier cycle: la malade ayant présenté des nausées répétées. Il faut noter cependant que des règles survinrent après l'arrêt du traitement.

- Trois malades présentaient une imprégnation oestrogénique moyenne. Le traitement, dans ces trois cas, obtint de bons résultats: cycle régulier, de 31 jours environ avec une courbe thermique biphasique.

Une de ces malades a été enceinte pour la première fois en cours de traitement, elle a accouché d'une fille normale, sans malformation.

Une autre malade présentait de longues périodes d'aménorrhées entrecoupées de métrorragies. Nous avons eu l'occasion de la voir en période hémorragique: le traitement a totalement arrêté le saignement, trois jours après son début. La malade eut ensuite des règles normales avec un décalage thermique.

- Une malade, enfin, avait une imprégnation oestrogénique forte sans évolution cyclique ni oculation. C'est à la période où un diabète fut dépisté qu'elle commença à avoir des cycles irréguliers. Son taux de F.S.H. urinaire était de 17 U.S. Le traitement ramena des cycles réguliers, de 33 jours avec une courbe thermique biphasique. L'apparition d'une grossesse confirma le succès du traitement; une insuffisance folliculino-lutéinique modérée a dû être traitée, par Distilbène et progestérone.

- <u>AU TOTAL</u> sur ces 6 cas d'aménorrhée, le traitement a donné 5 fois un bon résultat et une fois un échec.

B- Six malades vinrent consulter pour <u>OLIGOMENORRHEE</u>. La lonhueur de leur cycle variait entre 35 et 45 jours. Nous les avons divisés en deux groupes:

- Dans deux cas, le bilan biologique montrait une action oestrogénique moyenne sans évolution cyclique ni ovulation; le traitement amena la guérison de ces deux malades. En effet, le cycle ovarien est devenu régulier d'une durée de 26 jpurs pour l'une et 28 jours pour l'autre. La courbe thermique était diphasique dans les deux cas.

Il faut noter que la deuxième malade qui présentait une dysménorrhée importante a eu, pendant le traitement, des règles indolentes; elle a en outre débuté une grossesse qu'elle a menée à terme.

De même, la première malade qui se plaignait de céphalées menstruelles, n'en a plus souffert durant le traitement.

- Les 4 autres malades avaient une imprégnation oestrogénique forte sans évolution cyclique ni ovulation. Le traitement a obtenu dans tous les cas, une régularisation du cycle entre 27 et 30 jours. Deux de ces malades ont débuté sous traitement une grossesse. Cependant, dans un cas nous avons dû interrompre le traitement à cause d'une intolérance digestive marquée, bien qu'il ait à deux reprises amené un cycle de 28 jours.

C- Deux malades se plaignaient d'HYPOMENORRHEE.

- Le bilan biologique de la première montrait une évolution cyclique sub-normale avec lame ovulatoire le dixième jour: mais ses règles étaient peu abondantes, elles ne duraient qu'une demi-journée. Pendant deux mois, le traitement a augmenté l'abondance et la durée des règles. Il fut ensuite interrompu: les règles sont redevenues abondantes, tout en conservant une durée quasi normale.

L'autre malade avait des cycles de 28 jours, terminés par des règles peu abondantes durant un jour, et très douloureuses. Le traitement a pu augmenter l'abondance des règles, cependant, la dysménorrhée restait très intense: on essaya un autre traitement (Ethinyl-nortestostérone) qui échoua également.

D- Cinq malades se plaignaient de DYSMENORRHEE.

La première avait un cycle ovarien marqué par une action oestrogénique forte dans ovulation. La dysménorrhée a disparu pendant le traitement: elle est néanmoins rapidement réapparue après arrêt de la thérapeutique.

La deuxième malade avait des règles peu douloureuses mais qui s'accompagnaient de céphalées, d'oedème, - Le traitement a supprimé ces troubles.

La troisième a été guérie de douleurs pré-menstruelles lombaires.

La quatrième qui associait une hypoménorrhée à une dysménorrhée très intense n'a pas été améliorée. Un traitement par l'Ethinyl nortestostérone échoua

ensuite également. Devant l'importance des douleurs et leur retentissement social, nous fûmes contraints de pratiquer une hystérectomie.

La dernière malade a été guérie par le traitement; mais sa dysménorrhée réapparut par la suite.

Aucune des malades que nous avons ainsi traitées n'avaient de cycle ovulatoire. Ainsi, nous avons obtenu quatre succès et un échec. Mais il faut constater que dans la moitié des cas au moins les douleurs n'ont été que passagèrement calmées par le traitement.

E- Une femme de 35 ans se plaignait de cycles irréguliers entrecoupés de <u>METRORRAGIES</u>. L'hystérographie donnait l'image d'une cavité utérine agrandie avec une hyperplasie de la muqueuse et même un polype.

Après curetage, on prescrit à la malade un traitement de Norethinodrel précédé pendant dix jours de 1 mg de Cycloestrol par jour: les métrorragies reprirent, nécessitant un nouveau curetage. D'autres thérapeutiques, (Cycloestrol-progestérone, androgène) échouèrent également et il fallut avoir recours à l'hystérectomie.

F- Nous avons pu traiter 5 femmes pour <u>STERILITE</u>.

Bien entendu, nous n'avons retenu que des stérilités d'origine hormonale, après avoir éliminé toute autre cause organique. En fait, seules deux malades sont venues consulter pour stérilité: le traitement amena une grossesse dans les deux cas.

Les trois autres grossesses sont survenues chez des femmes qui nous avaient consultés pour des troubles hormonaux qui rendaient la grossesse difficile.

Nous étudierons donc d'abord les deux observations de stérilité involontaire.

La première malade avait eu deux accouchements normaux, une fausse couche, puis une grossesse extra-utérine (en 1953). En 1955, la trompe gauche est opérée pour hydrosalpinx, 5 ans après, elle consulte pour stérilité secondaire. La trompe gauche est cependant perméable à l'hystérographie: le bilan biologique

met en évidence une action oestrogénique isolée et prolongée.

Pendant le traitement, cette femme débuta une grossesse. Elle accoucha d'une fille normale: une césarienne dut être pratiquée pour dystocie dynamique.

La deuxième malade, diabétique, vint consulter pour stérilité primaire. Elle présentait de longues périodes d'aménorrhée; les frottis vaginaux dénotaient une action folliculinique forte sans lame ovulatoire. Après deux mois de traitement, une grossesse débuta, son évolution fut satisfaisante bien que l'on dut traiter une insuffisance folliculinolutéinique modérée.

Dans les trois autres cas il s'agissait de grossesses qui survinrent pendant le traitement. Deux de ces femmes avaient une imprégnation oestrogénique forte sans ovulation; l'autre, une imprégnation oestrogénique moyenne sans ovulation.

Il faut noter que les 4 enfants nés actuellement sont normaux: leur examen ne relève aucun signe de malformation. Ce sont deux garçons et deux filles.

Une des grossesses a été marquée par un déficit hormonal modéré: les autres ont eu une évolution normale.

G- Nous avons également traité des femmes aux alentours de la MENOPAUSE et qui se plaignaient de troubles trop importants pour être négligés.

Il s'agissait, dans trois cas, de femmes ayant subi une castration chirurgicale. Trois femmes étaient ménopausées, naturellement, deux femmes étaient en pré-ménopause. Toutes se plaignaient de troubles vaso-moteurs, de bouffées de chaleur, ou autres symptômes gênants qui accompagnent habituellement la ménopause mais suffisamment intenses pour justifier à eux seuls la consultation.

Dans l'ensemble, le traitement fut satisfaisant. En effet 5 malades n'eurent plus aucune bouffée de chaleur, deux furent franchement améliorées; une seule n'éprouva aucun soulagement.

Les deux malades encore réglées qui avaient des règles irrégulières, ménorragiques eurent, après traitement, des règles normales.

Nous devons noter, cependant, que deux malades à qui nous avons dosé le

F.S.H. urinaire avant et après traitement, ne manifestèrent pas de différence importante entre les deux taux qui sont restés pour l'une de 80 unités souris, et pour l'autre de 100 unités souris environ. Néanmoins, ces deux malades ont affirmé que leurs bouffées de chaleur avaient entièrement disparu.

Les autres troubles liés à la ménopause ont été irrégulièrement modifiés par le traitement. Chez les femmes ménopausées, nous avons prescrit le médicament à raison de 1 comprimé à 5mg par jour pendant 20 jours, sans aucun incident. Dans un cas, nous avons prescrit à la malade une dose quotidienne de 2 comprimés pendant 20 jours; cette malade âgée de 51 ans était ménopausée depuis trois ans; elle vit disparaitre rapidement ses troubles, mais ressentit pendant toute la durée du traitement une asthénie importante et inhabituelle. D'autre part, elle remarqua un raffermissement mammaire, une réapparition de la libido, puis, à l'arrêt du traitement des règles d'aspect normal. Contrairement à la malade nous considérons ces phénomènes comme des incidents.

Une malade, nous l'avons vu, n'eut aucune amélioration de ses bouffées de chaleur. C'était une femme de 50 ans, réglée tous les 30 jours environ de manière abondante et prolongée (dix jours) - Le traitement n'eut aucune action sur ses bouffées de chaleur, cependant il fut suivi de règles normales, et d'une nette amélioration de l'état général.

- I N C I D E N T S . -

Sur les 24 malades traitées, nous avons observé quatre fois des phénomènes nauséeux suffisamment importants pour interrompre le traitement.

Dans un cas, la malade s'est plainte d'une asthénie importante, mais il est possible qu'il s'agisse d'une coïncidence.

Nous n'avons pas observé de métrorragies au cours de ces traitements.

Nous avons toujours observé la survenue de règles normales quatre jours environ après l'arrêt du traitement.

*
* *

- EN CONCLUSION . -

Nous avons rassemblé 23 observations de malades présentant divers troubles liés à un dysfonctionnement ovarien, et traités par l'éthinyl oestrenolone (norethinodrel).

Sur 6 femmes consultant pour aménorrhée secondaire, 5 sont à nouveau eu des règles régulières, un échec a été lié à une intolérance.

Sur 6 cas, l'oligoménorrhée a cédé 5 fois au traitement, l'échec étant également dû à une intolérance (nausées).

Les deux malades qui avaient une hypoménorrhée n'eurent qu'une amélioration minime de leur état.

Sur les 5 cas de dysménorrhée que nous avons suivis, 2 furent guéris, 2 provisoirement améliorés; le dernier cas fût un échec.

Une métrorragie liée à une hyperplasie de l'endomètre persista malgré le traitement.

Deux femmes étaient stériles, sans cause organique décelable; l'ovulation réapparut sous traitement; les 2 femmes eurent une grossesse normale.

En outre, 3 autres femmes qui présentaient d'importants troubles hormonaux purent devenir enceintes après le traitement.

Enfin, 8 malades aux alentours de la ménopause étaient suffisamment gênées pour venir consulter: 5 furent soulagées, 2 eurent une simple diminution de leurs troubles; une n'obtint aucun résultat.

Le norethinodrel a donc une activité progestative certaine.

Un certain nombre de cas (1/10) d'intolérance digestive doit cependant être noté;

La dose de 10 mg par jour pendant 20 jours est excessive chez la femme ménopausée, une métrorragie de privation étant apparue avec ce dosage; nous n'avons pas observé d'incidents en prescrivant 5 mg par jour.

*
* *

OBSERVATIONS DES MALADES TRAITEES PAR LE NOR ETHYNODREL

- Melle COL ..... 25 ans
  - Vient pour aménorrhée depuis 2 ans ½
  - Premières règles à 15 ans, cycle de 30 jours, peu abondantes, durant 3 jours, de sang rouge, indolores.
  - Pas de grossesse.
  - Examen: vaginite à trichomonas, utérus dévié à gauche, rien aux annexes.
  - Courbe thermique: monophasique.
  - Cycle de frottis: action oestrogénique très basse avec parfois cadre atrophique.
  - TRAITEMENT: Cycloestrol 5, pendant 10 jours,
    : Nor ethynodrel du 14° au 24° jour.
  - Règles tous les 30 jours, pendant les deux mois de traitement.
  - Non revue depuis.

*
* *

- Melle MOI ..... 32 ans.
  - Vient pour aménorrhée allant jusqu'à plusieurs mois.
  - Réglée à 13 ans - Cycle de 40 jours à 3 mois - durée 5-6 jours, liquides, DOULOUREUSES.
  - Pas de grossesse.
  - Ovariectomie droite en 1956.
  - Pleurésie séro-fibrineuse en 1956.
  - Examen gynécologique: vagin atrésique, col petit, atrésique.
    : utérus infantile, dévié à droite, signes de virilisme.

17 cétostéroïdes q.............................. 8,2 mg/24 heures
17 hydroxystéroïdes .... 6,3 mg/24 heures
Déhydroepiandrostérone .... 0,5 mg/24 heures
Biopsie de l'endomètre au 24° jour .... Stade folliculinique pur sans ovulation ni lutéinisation.

Frottis au 17° jour: K P .... 28 %
1 A .... 46 %

Cobaye .... négatif

- TRAITEMENT: Norethinodrel du 14° au 17° jour du cycle après les règles du 6 mai 1958.
- Arrêt du traitement: nausées ++++
- Réglée 5 jours après arrêt du traitement (7 Juillet 1958)
- A eu ses règles ensuite avec Progestérone injectable les: 7 août,
  : 13 septembre,
  : 8 octobre.

*
* *

- Mme SER ..... 31 ans.
  - Est venue pour des périodes d'aménorrhée progressivement croissantes (jusqu'à 7 mois.
  - Réglée à 13 ans - cycle de 28 Jours avant 1957 - Très irréguliers depuis.
  - Règles de sang rouge, avec quelques caillots, assez abondantes, douloureuses le 1° jour.
  - 1 accouchement gémellaire en 1949,
  - Acétonémie avec glycémie subnormale (Pr. BOULIN).
  - Examen gynécologique: col et vagin sains, utérus normal mais rétroversé.
  - Frottis vaginaux: action oestrogénique moyenne en plateau sans lame ovulatoire
  - F.S.H.: entre 25 et 50 unités/souris.
  - 17 céto: 5,7 mg/24 heures.
  - Courbe thermique: monophasique.
  - A été traitée un an avec plein succès par Ethinyl-Oestradiol + Norethinodrel: cycle de 28 à 35 jours avec décalage thermique vers le 20° jour.

*
* *

- Melle A..... 24 ans
  - Vient pour des aménorrhées, entrecoupées de métrorragies,
  - Une fausse couche provoquée,
  - Premières règles: 12 ans, cycle irrégulier et gonflement prémenstruel.
  - A l'examen gynécologique: utérus normal, petit kyste folliculinique de l'ovaire droit,

- Courbe thermique: monophasique.
- Cycle de frottis: ébauche d'évolution cyclique, sans qu'il soit vu de lame ovulatoire.
- Règles du 12 au 15 décembre, ayant duré 6 jours, mais elle a continué à perdre ensuite pendant le cycle.
- A partir du 26 Janvier, prise du Norethinodrel: arrêt des métrorragies 3 jours après le début.
- Décalage thermique 4 jours après le début de la prise du produit.
- Règles le 11 Février: pertes noirâtres après les règles.

*
* *

- Melle B..... 25 ans
  - Vient pour dysménorrhée + irrégularité du cycle.
  - Premières règles à 15 ans - Cycle de 28 à 35 jours - abondantes, aved caillots, douloureuses +++, la veille et les deux premiers jours.
  - Pas de grossesse.
  - Examen: col et vagin sains - Utérus normal.
    - F.S.H. .... 25 à 50 unités,
    - 17 céto .... 17,5 mg
    - Cycle de frottis .... Action oestrogénique forte, sans ovulation,
    - Courbe thermique .... Monophasique
  - TRAITEMENT: dernières règles le 25 mai
    : Norethinodrel du 14 au 24° jour (quelques hausées)
    : Règles le 22 Juin 1958, non douloureuses, moins abondantes.
  - Continue le traitement: NAUSEES plus importantes.
  - Règles le 19 Juillet 1958, avec réapparition des phénomènes douloureux antérieurs.

*
* *

- Mme DEV ..... 34 ans.
  - Vient pour des irrégularités menstruelles.

- Premières règles à 14 ans, cycle de 26 à 39 jours depuis un an, règles durant 6 jours, abondantes, avec caillots, peu douloureuses, mais céphalées, asthénie.
- 3 grossesses (1 A.P. - 2 accouchements normaux).
- Examen: col de multipare avec légère cervicite - Utérus myomateux (orange)
  : annexes normales,
  : F.S.H.: 5 à 25 unités/souris,
  : 17 céto: 9 mg/24 heures.
- Biopsie de l'endomètre: stade folliculinique intermédiairesans ovulation ni lutéinisation.
- Courbe thermique: monophasique.
- Norethinodrel du 14° au 24° jour après les règles du 4 Juin 1958.
- Résultats excellents: cycle de 26 jours, règles durant 5 jours, moins abondantes, disparition des céphalées.
- Courbe thermique: biphasique au 14° jour,
- Résultats confirmés les 4 cycles suivants, sous traitement identique.
- Règles le 30 juin: cycle de 26 jours, durée 5 jours, règles moins abondantes, bien supportées, pas de céphalées, moins de gonflement.
  : Courbe thermique: biphasique au 14° jour.
- Revue fin 1958: association thérapeutique androgènes,
- Cycle de 26 à 28 jours, avec décalage thermique au 14° jour. Règles durant 3 jours, d'abondance normale, sans douleur, mais malaises pré-ovulatoires.
- Règles le 17 Septembre avec décalage au 27° jour,
- Règles le 26 Octobre avec décalage au 23° jour,
- Règles le 22 Novembre, sans décalage.

*
* *

- Melle CRIN ..... 23 ans.
  - Vient pour des irrégularités du cycle menstruel.
  - Premières règles à 12 ans; cycle de 38 à 45 jours, durant une journée, peu abondantes, de sang rouge avec douleurs prémenstruelles lombaires.
  - Pas de grossesse (vierge)
  - Examen normal - Acné du dos.
  - Cycle de frottis: action folliculinique forte sans ovulation
  - Courbe thermique: monophasique.

- TRAITEMENT: Noréthinodrel du 14° au 24° jour après règles du 2 Juin 1958.

- Après traitement, règles plus abondantes ayant duré 1 jour ½ avec caillots et sang foncé. Suppression des douleurs prémenstruelles. La courbe thermique est restée monophasique; a eu quelques nausées et prurit au cours du traitement.

- Le mois suivant, doit interrompre le traitement pour nausées et prurit intense, malgré atropine et anti-histaminiques.

*
* *

- Mme G..... 35 ans.

  - Vient pour des métrorragies alternant avec des irrégularités de cycle.

  - Premières règles à 14 ans ½, cycle de 28 jours jusqu'en 1957, depuis cycle impossible à préciser.

  - 1 accouchement (siège)
  - 2 fausses couches.

  - Examen: col irrégulier et ferme, utérus antéversé, antéfléchi, mobile, augmenté de volume, de consistance ferme et régulière.

  - Hystérographie: cavité utérine agrandie, hyperplasie de la muqueuse, lacune centro-cavitaire;

  - Curettage biopsique: ablation d'un polype glandulaire bénin.

  - Frottis vaginaux: tantôt action oestrogénique basse,
    : tantôt action oestrogénique forte.

  - TRAITEMENT: institué après curetage à partir du 7 Juin 1958
    : Cycloestrol: 1mg x 10 jours,
    : Norethinodrel: du 14° au 24° jour

  - Echec du traitement: métrorragies dès l'arrêt du Norethinodrel nécessitant un nouveau curettage et application de Chlorure de zinc.

  - Persistance des métrorragies sous les traitements ultérieurs, sous Cycloestrol Progestérone, sous Androgène et, le 14 Mars 1959, devant la répétition des métrorragies, on est obligé de pratiquer une hystérectomie sub-totale inter-annexielle, avec suspension du col aux ligaments ronds.

*
* *

- Mme D..... 43 ans.-

  - Vient pour oligoménorrhée.
  - Premières règles à 15 ans, cycle de 28 jours, durant ½ journée, peu abondantes, sang pâle, indolores.
  - 1 A.N.T. en 1942.
  - Examen: col sain, utérus en rétroversion, non fixée
  - Hystérographie: pas d'image lésionnelle.
  - Cycle de frottis: évolution cyclique subnormale avec lame ovulatoire au 12° jour du cycle.
  - TRAITEMENT: Norethinodrel du 14° au 24° jour du cycle.

    Sous traitement donc, elle a un cycle de 28 jours avec des règles plus abondantes, ayant duré deux jours de sang rouge, parfois un peu noir, non douloureuses, avec persistance des céphalées cataméniales.

    Arrêt du traitement après 2 mois et, depuis elle a sans traitement donc, un cycle de 28 à 29 jours mais avec des règles très peu abondantes, durant 2 jours de sang rouge, non douloureuses.

*
* *

- Mme BOU ..... 30 ans.

  - Vient pour oligoménorrhée.
  - Premières règles à 10 ans ½, cycle de 28 jours, peu abondantes, durant 1 jour; sang rouge, douleurs croissantes du premier au 2° jour et abdominales.
  - Une grossesse en 1946.
  - Annexectomie gauche en 1945.
  - Examen normal.
  - Cycle de frottis: action folliculinique moyenne en plateau,
  - 17 Cétostéroides: 7,8 mg/24 heures,
  - Courbe thermique: monophasique
  - TRAITEMENT: Norethinodrel du 14° au 24° jour en juin 1958

    Cycle normal de 28 jours, règles un peu plus abondantes, mais aucune modification des phénomènes douloureux.

    Cycle régulier de 28 jours avec une dysméhorrhée intense malgré les analgésiques.

A l'examen on note un petit kyste fonctionnel de l'ovaire droit.

- Dysménorrhée progressivement croissante dans les cycles suivants sous traitement.
- Norethinodrel: règles le 18 Novembre 1959, puis le 7 Décembre 1959, avec douleurs intenses.
- Examen clinique normal et devant la répétition des phénomènes douloureux périodiques chez cette femme ayant déjà subi une annexectomie gauche, on décide une hystérectomie qui est pratiquée à la Pitié en Février 1960.

*
* *

- Mme REN ..... 25 ans
  - Vient pour une stérilité secondaire + irrégularités du cycle.
  - Deux accouchements normaux en 1950 et 1952.
  - Une fausse couche spontanée en 1954.
  - Une grossesse extra-utérine droite opérée en 1953.
  - Une intervention en 1955 pour hydrosalpinx gauche avec kyste de l'ovaire droit.

    Depuis cette dernière intervention, elle est mal réglée, avec un cycle soit court, soit allongé et des règles qui durent 3/4 jours.
  - Elle a, à l'examen, un utérus de volume normal, dévié à gauche, avec un kyste fonctionnel de l'ovaire gauche.
  - Ses règles sont habituellement excessivement douloureuses.
  - Courbe thermique: monophasique à 36°5.
  - Cycle de frottis: action oestrogénique moyenne et en plateau, sans évolution cyclique et sans lame ovulatoire.
  - Biopsie de l'endomètre: endomètre de surcharge oestrogénique, isolé et prolongé.
  - On lui a fait une hystérographie qui montre une perméabilité satisfaisante de la trompe gauche.
  - Elle a été traitée successivement par l'hormone chorionique, par des cycles artificiels sans résultat, quant à sa stérilité.
  - On l'a mise en Novembre 1958 au Norethinodrel qu'elle a pris pendant 3 mois, ce qui lui a donné un cycle régulier de 27 à 29 jours, sans règles douloureuses.
  - Elle a eu ensuite ses règles le 23 Décembre 1959, puis le 20 Janvier 1960 qui ont été à noubeau très dpuloureuses.
  - Elle a pris à nouveau du Norethinodrel du 1° au 10 Février 1960 et elle a

alors débuté une grossesse qui évolue absolument normalement (8 mois actuellement).

- Césarienne le 28/12 pour dystocie dynamique.
- Fille de 3.250 Gr sans malformation.

*
* *

- Mme LAM ..... 26 ans.-
  - Irrégularité menstruelle secondaire à un accouchement.
  - Premières règles à 14 ans, cycle de 30 jours, durant 5 jours, normales, de sang rouge avec quelques caillots indolores.
  - Dzpuis accouchement, cycle de 40 à 50 jours.
  - Examen: léger ectropion du col, utérus petit et antéversé.
  - Cycle de frottis: action oestrogénique forte.
  - Courbe thermique: monophasique.
  - Norethinodrel: du 14° au 24° jour du cycle.
  - Sous traitement: règles le 16 Juillet, le 13 Août.
  - Arrêt du traitement: règles le 25 Septembre.
  - Montée thermique à 37° le 11 Octobre.
  - Grossesse.
  - Evolution normale, accouchement le 29 Octobre, d'une fille sans malformation.

*
* *

- Mme DUP ..... 21 ans.
  - Vient pour irrégularités menstruelles.
  - Premières règles à 10 ans ½, cycle de 28 à 45 jours, durant 8 jours, abondance normale, quelques caillots, douleurs la veille et le premier jour.
    - 1 fausse couche,
    - 1 césarienne.
  - Examen: vagin étroit, col sain, utérus normal.

..

- Intervention en Janvier 1958: cloisonnement du Douglas, pexie de l'isthme, résection du pré-sacré, résection partielle de l'ovaire (examen histologique kystes folliculiniques multiples avec stroma scléreux).

- F.S.H. .... 25 à 50 unités,
- 17 Céto 8 mg/24hres

- Cycle de frottis: action oestrogénique forte, sans lame ovulatoire

- Courbe thermique: monophasique,

- Dernières règles le 16 Avril, courbe thermique monophasique à 36°2.

- Norethinodrel: pendant 10 jours.

- Grossesse sans retour des règles, d'évolution normale.

- Accouchement par césarienne itérative et enfant du sexe masculin, sans malformation.

*
* *

- Mme JAM ..... 22 ans.-

- Vient pour aménorrhée et stérilité.

- Premières règles à 13 ans, cycle de 30 jours jusqu'en 1953, date de la découverte d'un diabète, depuis cycle irrégulier jusqu'à plusieurs mois.

- Règles peu abondantes.

- Pas de grossesse.

- Examen: col sain, utérus petit, annexes normales.

- F.S.H.: 17 unités/souris.

- Cycle de frottis: axtion folliculinique forte, sans lame ovulatoire.

- Courbe thermique monophasique.

- TRAITEMENT: après les premières règles du 23 Juin 1956, Norethinodrel du 14° au 24° jour.

- Elle a suivi le traitement pendant 2 mois. A la suite de celui-ci: règles régulières avec un cycle de 33 jours.

- Elle a débuté une grossesse actuellement en évolution, avec une insuffisance folliculino-lutéinique modérée, qui a été traitée par le Distilbène et la Progestérone.

*
* *

- Mme G..... 25 ans.

  - Vient pour <u>aménorrhée</u> depuis 7 mois.
  - Premières règles à 17 ans, cycle de 25 jours, durant 3/4 jours, peu abondantes sans rouge, indolores.
  - Pas de grossesse.
  - Aucun antécédent pathologique.
  - <u>Examen</u>: absence totale de poils axillaires et pubiens.
    : Clitoris et lèvres petites.
    : Au stylet, courte cavité vaginale,
    : au T.R.: rien de perceptible
    : Coelioscopie: présence d'un système utéro-ovarien atrophique.
    - F.S.H. .... entre 25 et 50 unités souris,
    - 17 cétostéroides q..................... 10,20 mg/24heures
    - Frottis: KP .... 30 %
      : IA .... 35 %
  - <u>TRAITEMENT</u>: Cycloestrol: lm x 10 jours
    : Norethinodrel du 14° au 24° jour.
  - Règles le 28 Août, avec caillots, non douloureuses, ayant duré 4 jours, de moyenne abondance.
  - Elle n'a pas fait le traitement en Septembre (vacances).
  - Elle a eu à nouveau ses règles le 15 Octobre, après 3 jours de traitement.
  - Règles le 21 Novembre, sous traitement.
  - A eu ses règles pendant 3 mois, sous Norethinodrel (cycle de 30 à 35 jours).
  - Règles à nouveau interrompues sans traitement.
  - Règles ensuite du 17 au 18 Décembre sous norethinodrel puis du 20 au 23 Janvier sans traitement.
  - Elle a commencé une grossesse.
  - Elle a accouché normalement d'un enfant de sexe féminin, sans malformation.

*
* *

- Mme LIO ..... 40 ans.

  - Préménopause, 2 enfants, 2 fausses-couches.
  - Consulte pour irrégularité menstruelle, migraines liées au cycle, bouffées de chaleur importantes.
  - Utérus et annexes normaux.
    - F.S.H. .... 40 unités,
    - Frottis: hyperoestrogéniques sans ovulation.
  - Norethinodrel: 5mgr par jour du 14° au 24° jour.
    - Règles le 28° jour, moins abondantes,
    - Disparition des bouffées de chaleur,
    - N'a pas eu de migraines, contrairement à l'habitude,
    - Seins tendus.
    - Frottis: I.A. 1 % I.K. 1 %

      : quelques cellules basales externes,

      : majorité de cellules type intermédiaire, hypochromes.

*
* *

- Mme AU ..... 50 ans.-

  - Préménopause, 1 enfant.
  - Consulte pour règles abondantes, durant 10 jours, tous les 30 jours très douloureuses, avec des caillots - Bouffées de chaleur, Etat dépressif ayant nécessité un exalen psychiatrique, douleurs des membres inférieurs et cervicales, amaigrissement.
  - Norethinodrel: 5mgr par jour pendant 20 jours:
    - Persistance des bouffées de chaleur,
    - Amélioration des douleurs,
    - Amélioration de l'état psychique,
    - A grossi de 2 Kgs en un mois,
    - Règles normales après arrêt du traitement,
    - Frottis le 16° jour: I.A. 46 % I.K. 51 % cytolyse

*
* *

- Mme LAT ..... 51 ans.-

  - Ménopause naturelle à 48 ans, 4 grossesses.
  - Consulte pour bouffées de chaleur (20 par jour). Douleurs des membres inférieurs, oedème malléolaire, cryesthésies - Insomnie, nervosité.
  - Norethinodrel: 10 mg par jour pendant 20 jours.
    - "Règles" 3 jours après arrêt du traitement, indolentes, sans caillots,
    - Raffermissement mammaire,
    - N'a plus de bouffées de chaleur, augmentation modérée de la libido.
    - Ascension thermique pendant le traitement.
    - Shiller peu marqué.
  - Néanmoins, les 10 premiers jours du traitement, augmentation des bouffées de chaleur, asthénie qui n'a disparu qu'après arrêt du traitement, pour faire place à une activité normale.

*
* *

- Mme LEV ..... 40 ans - 4 enfants.-

  - Consulte pour am"norrhée de 3 mois, ménopause débutante,
  - Bouffées de chaleur depuis 2 mois - Insomnie.
  - Utérus petit, annexes non perçues:
    - Frottis: hypooestrogéniques,
    - F.S.H.: 100 unités souris.
  - Norethinodrel: 5mg par jour pendant 20 jours:
    - Disparition des bouffées de chaleur,
    - Persistance de l'insomnie,
    - F.S.H. 80 unités souris.

*
* *

- Mme CAR .....

  - Ménopause depuis 2 ans
  - Vient consulter pour:
    - Bouffées de chaleur importantes,
    - Asthénie, mélancolie
  - Examen: utérus et annexes normaux:
    - F.S.H. Entre 40 et 80 unités souris
    - Frottis hypooestrogéniques.
  - Noréthinodrel: 5mg par jour pendant 20 jours
    - Suppression des bouffées de chaleur,
    - Persistance de la mélancolie.
    - Frottis: I.E. 5 I.K. 10
      - Majorité de cellules intermédiaires, plissées,
      - Pas de cellules basales.
    - F.S.H. entre 80 et 160.

*

* *

- Mme ROU ..... 43 ans, 2 grossesses.-

  - Ménopause chirurgicale
  - A 41 ans hystérectomie et castration pour fibrome
  - Vient consulter pour:
    - Bouffées de chaleur (20 par jour)
    - Nervosité, mélancolie,
    - Douleurs erratiques des membres inférieurs,
    - Céphalées surtout matinales
  - Frottis: atrophique
  - Norethinodrel: 5mg par jour pendant 20 jours
    - Diminution des bouffées de chaleur (5 à 10)
    - Persistance de la mélancolie,
    - Diminution des douleurs des membres inférieurs.

- Frottis: I.A. 50 I.K. 10 (fausse acidophilie)
  : pas de cellules basales,
  : majorité de cellules intermédiaires,
  : quelques cellules superficielles.

*
* *

- Mme MAL ..... 43 ans - 3 enfants.-

  - Ménopause chirurgicale à 36 ans pour fibrome,
  - Vient consulter pour:
    - Bouffées de chaleur (20 à 30 par jour),
    - Hypertension modérée,
    - Céphalées, douleurs erratiques,
    - Insomnie.
      - Examen: oedème de la jambe droite,
        : mais pas d'infiltration des parois pelviennes.
      - Frottis: atrophique.
  - <u>Norethinodrel</u>: 5mgr par jour pendant 20 jours.
    - N'a plus de bouffées de chaleur,
    - Dort mieux,
    - Persistance des autres troubles.

*
* *

- Mme DUT ..... 40 ans.-

  - Castration à 32 ans (hystérectomie subtotale) 3 enfants.
  - Vient consulter, envoyée par un cardiologue pour:
    - Troubles circulatoires fonctionnels
    - Frottis atrophique - I.K. 2 % I.A. 1 % - Nombreuses cellules basales.
  - Un traitement de: Distilbène 1 mg/jour
    : Stenandiol 25 1/semaine

pendant un mois n'amène aucune amélioration.

- Norethinodrel: 10mg/jour pendant 20 jours.
  - Amélioration incomplète des bouffées de chaleur
  - Frottis: disparition des cellules basales.
    : I.A. 1 % I.K. 1 %

*
* *

C O N C L U S I O N S

- Nous nous sommes proposés, à l'occasion de 145 observations d'étudier l'action de 2 nouveaux progestatifs du groupe des 19 nor-stéroïdes: le noréthindrone (éthinyl-nortestostérone) et le noréthinodrel (éthinyl-oestrénolone).

Nous avons insisté, suivant les travaux récents, sur les propriétés pharmacologiques et physiologiques particulières de ces deux corps qui seraient: action progestative,

: action sur l'ovulation, variable selon la date de l'administration du produit;

: faible action oestrogénique pour le nor-éthinodrel qui, par contre, est nulle pour le noréthindrone,

; absence d'action androgénique et anabolisante,

: absence de toxicité.

L'étude de nos observations s'est attachée à étudier les deux applications essentielles de ces médicaments, qui se sont montrés d'une activité similaire: inhibition ovulatoire,

: action progestative.

Etant donné le nombre limité des malades que nous avons étudiées et le peu de recul que nous avons, nous ne pouvons pas tirer de conclusions définitives dès à présent. Nous ne pouvons que rapporter les résultats que nous avons obtenus.

- INHIBITION OVULATOIRE . -

Lorsque l'administration est faite tout au long du cycle (4° au 24° jour) l'inhibition ovulatoire s'est montrée, dans les 38 cas étudiés:

- Constante,
- Immédiate,
- Réversible après arrêt du traitement.

- ACTIVITE PROGESTATIVE . -

Lorsque l'administration est faite dans la deuxième phase du cycle (14° au 24° jour), l'effet est particulièrement noté sur les manifestations fonctionnelles d'un déséquilibre folliculino-lutéinique, qu'il soit ou non accompagné d'hyperfolliculinie. Nous avons obtenu:

- une régularisation du cycle de la majorité des cas que nous avons étudiés. Il s'agissait d'aménorrhées (11 cas) d'oligoménorrhées (16 cas), de polyménorrhées (3 cas) et d'un syndrome intermenstruel (7 cas).
- une action sur la menstruation: sur 11 cas d'hypoménorrhées, 19 cas de dysménorrhée, 12 cas de syndrome pré-menstruel.

Ces deux dernières manifestations n'ont été qu'inconstamment améliorées

- Par contre, l'action sur les méno-métrorragies d'origine hormonale ne s'est pas révélée extrêmement efficace, sur les 3 cas observés.
- Les manifestations vaso-motrices, algiques, psychiques, du syndrome préménopausique n'ont été soulagées que de façon inconstante (8 observations)
- Enfin, dans certains cas de stérilité, nous avons pu assister au rétablissement de l'ovulation et à la guérison: 10 grossesses sur 18 cas étudiés, et nous insistons sur le fait que le traitement étant arrêté dès le début de la grossesse aucune anomalie n'a été notée chez le nouveau-né.

Si, dans certains cas, nous avons pu noter des incidents mineurs d'intolérance (nausées lors de l'utilisation du noréthynodrel) jamais nous n'avons observé de retentissement immédiat important, ni androgénique, ni anabolique.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. M. LACOMME

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

Article princeps: J. GRASSET et R. GAUTHIER.- Essais thérapeutiques de 219 nor stéroïdes = noréthindrone et noréthinodrel (A paraître)

I - ALLEN W.M. Physiologie du corps jaune. Amé. J. of Physio. (1932)

2 - ALLEN & HUIMING WU: Effects of 17 éthinyl 19 nor testestérone ou prégnancy in rabbits Fertility and sterility (1959)

3 - I. BERNARD & M. ODANO: Ann. Endocrino. (Septem. Octo 1960)

4 - H.W. BOSCHANN: Obs. sur le rôle joué par les progestatifs dans les troubles gynécologiques humains et les complications de la grossesse (Ann. New York Acad. Science 1958)

5 - BROWN, FOTHERBY & LORAINE: The effects of 17 éthinyl 19 nortestostérone on the urinary exoretion of estrogens: prégnanediol: and gona dotropins during the menstrual cycle. (Procee. Royal Soc. Med. 1960)

6 - V. A. DRILL: F. SAUNDERS: Activité biologique du Noréthynodrel (Symposium on 19 nor progestational stéroïds 1957)

7 - EDGREN: Action sur la croissance de l'utérus du 17 éthinyl oestrenolone et de la 17 éthinyl nor testostérone. Endocrinology Mai 58)

8 - J. EPSTEIN: H. KUPPERMAN, CUTIER: Activités pharmacologiques et cliniques comparées de la nor testostérone et du 17 hydroxy protestérone chez l'homme.
Ann. of the N.Y. acad. Scie. (1958)

9 - FERIN: Effets chez la femme des esters de 19 nortestostérone. Gynécologia 1956)

10 - J.J. GOLD: Essais cliniques effectués avec l'Enovid. (Symp. on 19 norprogestatinal stéroïds (1957)

11 - R.B. GREENBLATT: JUNGOK BARFIEID: Nouvel essai de l'efficacité des composés progestatifs (Ann. N.Y. Acad. Scie; 1958)

12 - C.G. HELLER: Effets de l'enovid et du 17 éthinyl 19 nortestostérone sur les gonadotrophines urinaires et les excrétions oestrogènes, sur la tension pré menstruelle et les autres troubles menstruels. (Symp. on 19 nor progestational stéroïds 1957)

13 - C.G. HELLER, W.M. LAIDIAW, H.T. HARVEY & W.O. NELSON: Action des composés progestatif sur le cycle de reproduction du mâle. Ann. N.Y. Acad. Science 1958)

14 - HERTZ WAITE & THOMAS: Activité progestative de la 19 nor éthinyl testostérone par voie orale chez la femme. Procee. Exp. Biol. Med. Mars 58)

15 - JOST: (Congrès de

16 - R.W. KISNER: L'emploi de nouvelles progestérones dans le traitement des endométrioses (Section Obstétrics and gynécology Amér. Med. Ass. N.Y. Juin 57).

17 - H.S. KUPPERMANN J. EPSTEIN: Effets gonadotrophiques inhibiteurs et utérotrophiques de l'enovid (Sym. on 19 nor progestational stéroïds 1957)

18 - MAROIS Etude comparée de l'action sur la gestation du rat de la 17 éthinyl 19 nor testostérone, de la 17 méthyl nor testostérone et de la 17 éthinyl testostérone.

19 - " Action d'un progestatif actif par voie buccale, la 17 éthinyl 19 nor testostérone sur la corne utérine et sur la gestation de la lapine.
(Bull. Acad. Med. N° 23 - 24 1960).

20 - MAROIS Action de 3 progestatifs actifs per os sur le tractus génital du foetus du rat (Bull. Acad. Méd. N° 23 - 24 1960)

21 - MARTIN & CUNINGHAM: Suppression des gonadotrophines hypophysaires par la 17 éthinyl 19 nortestostérone chez les malades atteintes de cancer du sein avec métastases. J. of Clin. Endocri. Avril 60)

22 - MAXWELL ROLAND Actions du noréthynodrel sur l'endomètre humain. Ann. of the N.Y. Acad. Science 1958)

23 - MEY & SCHEID Etude expérimentale sur l'animal de l'activité endrogénique de l'éthinyl 19 nor testostérone (Geburtshilfeund Frauenheikunde, Sept. 59)

24 - NETTER A. Ann. Endocrinol. Sept. oct. 1960)

25 - G. PINCUS: CHANG, ZARROW: Etude de l'activité biologique de certains 19 norstéroïdes chez les animaux femelles. (Endocrinology 1956).

26 - G. PINCUS: Administration prolongée d'Enovid à des humains. (Symp. on 19 norprogestational stéroïds 1957)

27 - G. PINCUS J. ROCK C.R. GARCIA: Effets de certains 19 nor stéroïdes sur le processus de reproduction (Ann. of the N.Y. Acad. Scien. 1958).

28 - POTS Effets progestatifs de l'acétate de l'éthinyl 19 testostérone administré per os (Klin. Wochschr. 1958)

29 - REVESZ CHAPPEL & GAUDRY Masculinisation des foetus femelles chez la ratte par les progestatifs. (Endocrinology Jan. 1960).

30 - ROCK PINCUS: Récent progress in human research 1956

31 - ROCK GARCIA PINCUS: Progestérone synthétique dans le cycle menstruel normal (Laurention hormone conférence 1956)

32 - ROCK PINCUS GARCIA Action de certains 19 norstéroïdes sur le cycle menstruel du sujet normal (Science 1956).

33 - SOUTHAM A. Action de l'énovid sur l'amménorrhée et les métrorragies (Symp. on 19 nor progestational stéroïds 1957)

34 - STUCKI Maintien de la grossesse chez les rattes ovariectomisées avec quelques nouveaux progestatifs. (Proceed. Exptl. Biol. Med. Nov. 1958)

35 - TYLER & OLSON Utilisation clinique de certains 19 nor stéroïde sur le processus de la reproduction. (Ann. N.Y. Acad. SCIE. 1958)

36 - WILKINS Masculinisation de foetus femelles par administration à la mère de progestérone (JAMA 5 Mars 60)

37 - " Masculinisation de foetus femelles consécutive à l'administration de progestatifs par voie orale ou intra-musculaire. (J. of Clin. Endocr. Juin 58).

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V^e
Téléphone : ODÉon 58-90